

ADAPTATIONSMECHANISMEN
DER NEBENNIERENRINDE

Experimentelle Untersuchungen bei Hundewelpen
im standardisierten hämorrhagischen Schock

Helmut Hahn

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

AUS DER KINDERCHIRURGISCHEN KLINIK DER KINDERKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL

Direktor: Professor Dr. W. Ch. HECKER

ADAPTATIONSMECHANISMEN DER NEBENNIERENRINDE

Experimentelle Untersuchungen bei Hundewelpen
im standardisierten hämorrhagischen Schock

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Helmut Hahn

aus Selb

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. G. HOLLMANN

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. D. MURKEN

Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 29. März 1977



1. EINLEITUNG

- 1.1 Die Bedeutung der Arbeit
- 1.2 Inhalt der Arbeit
- 1.3 Stellung der Arbeit

Meinem lieben Vater
in Dankbarkeit gewidmet

2. ZUSAMMENFASSUNG + 27. 8. 1976

- 2.1 Zusammenfassung
- 2.1.1 Zusammenfassung
- 2.1.2 Zusammenfassung
- 2.1.3 Zusammenfassung
- 2.2 Zusammenfassung
- 2.2.1 Zusammenfassung
- 2.2.2 Zusammenfassung
- 2.2.3 Zusammenfassung
- 2.2.4 Zusammenfassung
- 2.2.5 Zusammenfassung
- 2.2.6 Zusammenfassung
- 2.2.7 Zusammenfassung
- 2.2.8 Zusammenfassung
- 2.2.9 Zusammenfassung
- 2.2.10 Zusammenfassung
- 2.2.11 Zusammenfassung
- 2.2.12 Zusammenfassung
- 2.2.13 Zusammenfassung
- 2.2.14 Zusammenfassung
- 2.2.15 Zusammenfassung
- 2.2.16 Zusammenfassung
- 2.2.17 Zusammenfassung
- 2.2.18 Zusammenfassung
- 2.2.19 Zusammenfassung
- 2.2.20 Zusammenfassung
- 2.2.21 Zusammenfassung
- 2.2.22 Zusammenfassung
- 2.2.23 Zusammenfassung
- 2.2.24 Zusammenfassung
- 2.2.25 Zusammenfassung
- 2.2.26 Zusammenfassung
- 2.2.27 Zusammenfassung
- 2.2.28 Zusammenfassung
- 2.2.29 Zusammenfassung
- 2.2.30 Zusammenfassung
- 2.2.31 Zusammenfassung
- 2.2.32 Zusammenfassung
- 2.2.33 Zusammenfassung
- 2.2.34 Zusammenfassung
- 2.2.35 Zusammenfassung
- 2.2.36 Zusammenfassung
- 2.2.37 Zusammenfassung
- 2.2.38 Zusammenfassung
- 2.2.39 Zusammenfassung
- 2.2.40 Zusammenfassung
- 2.2.41 Zusammenfassung
- 2.2.42 Zusammenfassung
- 2.2.43 Zusammenfassung
- 2.2.44 Zusammenfassung
- 2.2.45 Zusammenfassung
- 2.2.46 Zusammenfassung
- 2.2.47 Zusammenfassung
- 2.2.48 Zusammenfassung
- 2.2.49 Zusammenfassung
- 2.2.50 Zusammenfassung
- 2.2.51 Zusammenfassung
- 2.2.52 Zusammenfassung
- 2.2.53 Zusammenfassung
- 2.2.54 Zusammenfassung
- 2.2.55 Zusammenfassung
- 2.2.56 Zusammenfassung
- 2.2.57 Zusammenfassung
- 2.2.58 Zusammenfassung
- 2.2.59 Zusammenfassung
- 2.2.60 Zusammenfassung
- 2.2.61 Zusammenfassung
- 2.2.62 Zusammenfassung
- 2.2.63 Zusammenfassung
- 2.2.64 Zusammenfassung
- 2.2.65 Zusammenfassung
- 2.2.66 Zusammenfassung
- 2.2.67 Zusammenfassung
- 2.2.68 Zusammenfassung
- 2.2.69 Zusammenfassung
- 2.2.70 Zusammenfassung
- 2.2.71 Zusammenfassung
- 2.2.72 Zusammenfassung
- 2.2.73 Zusammenfassung
- 2.2.74 Zusammenfassung
- 2.2.75 Zusammenfassung
- 2.2.76 Zusammenfassung
- 2.2.77 Zusammenfassung
- 2.2.78 Zusammenfassung
- 2.2.79 Zusammenfassung
- 2.2.80 Zusammenfassung
- 2.2.81 Zusammenfassung
- 2.2.82 Zusammenfassung
- 2.2.83 Zusammenfassung
- 2.2.84 Zusammenfassung
- 2.2.85 Zusammenfassung
- 2.2.86 Zusammenfassung
- 2.2.87 Zusammenfassung
- 2.2.88 Zusammenfassung
- 2.2.89 Zusammenfassung
- 2.2.90 Zusammenfassung
- 2.2.91 Zusammenfassung
- 2.2.92 Zusammenfassung
- 2.2.93 Zusammenfassung
- 2.2.94 Zusammenfassung
- 2.2.95 Zusammenfassung
- 2.2.96 Zusammenfassung
- 2.2.97 Zusammenfassung
- 2.2.98 Zusammenfassung
- 2.2.99 Zusammenfassung
- 2.2.100 Zusammenfassung

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
1. Die Bedeutung der Nebennierenrinde	1
2. Analyse der Nebennierenrindenhormone	1
3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	3
B. MATERIAL UND METHODEN	6
1. Hypovolämisches Schockmodell	6
1.1 Tiermaterial	6
1.2 Versuchsvorbereitung	6
1.3 Versuchsdurchführung	9
2. Bestimmung der C21-Steroide Aldosteron, Cortisol und Corticosteron im Plasma von Hundewelpen	11
2.1 Vorbemerkungen	11
2.1.1 Voraussetzungen zur Durchführung eines Radioimmunoassay	11
2.1.2 Notwendigkeit eines Reinigungsschrittes zur Bestimmung einzelner Steroidhormone	12
2.2 Flüssigkeitssäulenchromatographie und Radioimmunoassay	14
2.2.1 Material	15

	Seite
2.2.2 Arbeitsgang	16
2.2.2.1 Extraktion der Steroide aus dem Plasma	16
2.2.2.2 Teilautomatisierte Flüssigkeits-säulen-Chromatographie	18
2.2.2.3 Aufteilen der Steroidfraktionen für die Wiederfindungsradiaktivitäten und den Radioimmunoassay	20
2.2.2.4 Radioimmunoassay	22
2.2.2.5 Beispiel für die Berechnung der Aldosteronkonzentration einer unbekannten Plasmaprobe	24
3. Elektrolytbestimmung	26
3.1 Natrium und Kalium im Plasma	26
3.2 Natrium und Kalium in den Erythrozyten	26
4. Bestimmung des Hämatokrits	27
5. Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration	28
6. Bestimmung der Plasmaglukose	28
7. Bestimmung der Plasmapareninaktivität	28
8. Statistische Berechnung	29

C. ERGEBNISSE	30
1. Überlebenszeit, Oligämiezeit, Alter, Gewicht und Geschlecht der Hundewelpen	30
2. Plasma-Cortisol	32
3. Plasma-Corticosteron	35
4. Plasma-Aldosteron	38
5. Plasmareninaktivität	41
6. Natrium	41
6.1 Plasmanatrium	41
6.2 Intraerythrozytäres Natrium	45
7. Kalium	45
7.1 Plasmakalium	45
7.2 Intraerythrozytäres Kalium	48
8. Wasserstoffionenkonzentration	53
8.1 Arteriell pH	53
8.2 Venöses pH	56
9. Hämatokrit	56
10. Plasma-Glucose	59
D. DISKUSSION	65
1. Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur	65
1.1 Unterschiedliche Herkunft des Untersu- chungsmaterials	65

	Seite
1.2 Unterschiedliche Meßtechnik	66
1.3 Speziesverschiedenheit	67
1.4 Altersabhängigkeit	67
1.5 Circadiane Rhythmik und Lageabhängigkeit	68
2. Verhalten der Nebennierenrindensteroido	
Aldosteron, Cortisol und Corticosteron im	
hämorrhagischen Schock	72
2.1 Regulation der Cortisolsekretion	74
2.2 Einflüsse der Glucocorticoide auf die	
Widerstandsfähigkeit eines Organismus	
im hämorrhagischen Schock	78
2.2.1 Einfluß auf die Überlebenszeit	78
2.2.2 Einflüsse auf den Stoffwechsel	79
2.2.3 Einflüsse auf das kardiovaskuläre	
System	81
2.2.4 Einflüsse auf die Membranstabilität	83
2.2.5 Einfluß auf toxische Substanzen	84
2.3 Regulation der Aldosteronsekretion	84
2.3.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	85
2.3.2 Elektrolyte und Wasserstoffionenkon-	
zentration	88
2.3.3 ACTH	93
2.3.4 Katecholamine und Serotonin	93

2.4 Einflüsse der Minerlocorticoide auf die Widerstandsfähigkeit des Organismus im hämorrhagischen Schock	94
2.4.1 Einflüsse auf den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt	94
2.4.2 Einflüsse auf das kardiovaskuläre System	97
2.4.3 Einflüsse bei toxischen Veränderungen	99
2.4.4 Einfluß auf die Überlebenszeit	99
3. Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts, der Elektrolyte und der Plasma-Glucosekonzentrationen im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundewelpen	100
3.1 Wasserstoffionenkonzentration	100
3.2 Elektrolyte	104
3.2.1 Kalium	104
3.2.2 Natrium	106
3.3 Plasma-Glucose	109
4. Unterschiede zwischen länger und kürzer überlebenden Hundewelpen	110
E. ZUSAMMENFASSUNG	113
LITERATURVERZEICHNIS	

A. EINLEITUNG

1. Die Bedeutung der Nebennierenrinde

Bereits 1856 erkannte BROWN-SEQUARD ⁽¹⁾ die lebenserhaltende Funktion der Nebennierenrinde. Adrenalektomierte Hunde starben nach diesem Eingriff innerhalb eines Tages. Ein Jahr zuvor schon hatte THOMAS ADDISON ⁽²⁾ die charakteristischen Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz beschrieben. Man beobachtet dabei folgende Hapterscheinungen: Adynamie mit Blutdruckerniedrigung, Verlust von Natrium- und Chloridionen im Harn mit einer Verringerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und einem gleichzeitigen Anstieg des Plasmakaliums, eine Hypoglykämie mit Absinken des Leberglykogens. Diese Ausfallerscheinungen ließen sich erfolgreich mit Nebennierenrindenextrakten beheben.

2. Analyse der Nebennierenrindenhormone

Die folgenden Jahre waren gekennzeichnet von der diffizilen Aufschlüsselung der chemischen Struktur der Nebennierenrindenhormone, die sich als lipophile Steroide herausstellten. Insgesamt fand man bisher mehr als 30 verschiedene Nebennierenrindensteroide. Bedeutende Namen wie KENDALL, WINTERSTEINER, REICHSTEIN

und NEHER sind mit ihnen verbunden. Erst 1953 konnte durch die Arbeitsgruppe um SIMPSON und TAIT (3) das wichtigste Mineralokortikoid, das Aldosteron, isoliert werden. Damit ist bereits ein Einteilungsprinzip der Nebennierenrindensteroiden angesprochen. Man unterscheidet nach ihrer Hauptwirkungskomponente zwischen Mineralokortikoiden, zu denen neben dem Aldosteron auch noch das 11-Desoxycorticosteron (Substanz Q nach REICHSTEIN) zählt, sowie die Glukokortikoide Cortisol (Compound F nach KENDALL), Corticosteron (Compound B) und das Cortison (Compound E). Daneben finden sich in der Nebennierenrinde auch einzelne Sexualhormone sowie zahlreiche Vorstufen der eigentlichen Rindenhormone, die insbesondere bei Ausfall einzelner Syntheseeenzyme Bedeutung erlangen können.

Schon seit längerer Zeit werden Nebennierenrindenhormone in der Klinik routinemäßig bestimmt. Die quantitative Gruppenbestimmung der 17-Hydroxycorticosteroiden und 17-Ketosteroiden im Urin sind wichtige Methoden zur gröberen Orientierung über den Funktionszustand der Nebennierenrinde. Daneben treten seit wenigen Jahren diejenigen Methoden immer mehr in den Vordergrund, die mit empfindlichen analytischen Methoden einzelne Steroide spezifisch erfassen können. Die Messung mehrerer Einzelsteroiden in einer Plasmaprobe

wird hingegen nur vereinzelt durchgeführt. Damit erhöht sich die Aussagekraft nicht nur für spezielle wissenschaftliche Fragestellungen, sondern für viele endokrinologische Probleme der gesamten Medizin.

3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Arbeitsgruppe um G. HOLTMANN (4, 5, 6) beschäftigt sich seit einigen Jahren mit der Pathophysiologie des hypovolämischen Schocks im frühen Lebensalter. Bei diesen experimentellen und klinischen Studien fielen erhebliche Unterschiede in der Schockreaktion Erwachsener im Vergleich zu jungen Individuen auf. Die wichtigsten Unterschiede sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Sie zeigt einige Reaktionen ausgewachsener und 2 - 3 Wochen alter Hundewelpen auf akuten Blutentzug. Bei den jungen Tieren erfolgt ein Abfall der Herz- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur und des Hämatokrits, während bei den ausgewachsenen Hunden diese Parameter ansteigen. Andererseits steigen bei den jüngeren Tieren die Wasserstoffionenkonzentration, das Plasmakalium, Adrenalin und Noradrenalin sowie Glucose und Aldosteron viel schneller und zu höheren Werten an.

Die Veränderungen im Säurebasenhaushalt, im Elektro-

lyt- und Wasserstoffwechsel weisen darauf hin, daß Aldosteron eine besondere Rolle in der Entwicklung des hypovolämischen Schocks spielen könnte.

In der vorliegenden Arbeit sollte deswegen das Aldosteron mit einer neuen, sehr empfindlichen Methode gemessen werden. Gleichzeitig werden ohne wesentlichen Mehraufwand die wichtigsten Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron mitbestimmt. Zur Beurteilung möglicher Steroidveränderungen werden die Plasmareninaktivität, die Elektrolyte Natrium und Kalium, das pH und die Blutglucose miteinbezogen.

UNTERSCHIEDLICHE REAKTIONEN IM MANIFESTEN SCHOCK

	HUNDESÄUGLINGE	AUSGEWACHSENE HUNDE
HERZFREQUENZ	↓ ↓	↑
REKTALTEMPERATUR	↓ ↓	↑
ATEMFREQUENZ	↓	↑
HÄMATOKRIT	↓ ↓	↑
BLUT-pH	↓ ↓	↓
NATRIUM	↓ ↓	↓
CHLORID	↓ ↓	↓
KALIUM	↑ ↑	↑
KATECHOLAMINE	↑ ↑	↑
GLUCOSE	↑ ↑	↑
ALDOSTERON	↑ ↑	↑

Tab. 1

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Hypovolämisches Schockmodell

1.1 Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden mit insgesamt 11 Bastardhundewelpen beiderlei Geschlechts (6 Weibchen - 5 Männchen) durchgeführt. Ihr Alter betrug 13 - 27 Tage ($m = 19,5$ Tage), das Körpergewicht 886 - 2 100 g ($m = 1\,367,5$ g).

1.2 Versuchsvorbereitung

Alle Hundewelpen wurden mit Halothan^x - Lachgas oberflächlich narkotisiert, die Halothankonzentration betrug 0,5 - 0,7 Vol. %. Zur Einleitung der Narkose war kurzfristig eine höhere Konzentration notwendig. Während der hypovolämischen Schockphase konnte das Halothan zeitweise abgeschaltet werden. Das Verhältnis des Lachgas-Sauerstoffgemisches betrug 3 : 1. Die Tiere wurden mit Kinderlaryngoskop und geblocktem Polyäthylentubus intubiert. Die Zufuhr der Narkosegase erfolgte im halboffenen System.

x Halothan = Fluothan (R) = 2-Brom-2-Chlor-1,1,1-Trifluor-Äthan: ICI Ltd, Plankstadt, BRD

Während des Experiments befanden sich die Hundsäuglinge in einem Intensivpflegeinkubator ^x bei einer Temperatur von 31° C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 100 %.

Für den Blutentzug, die kontinuierliche Registrierung des arteriellen und zentralvenösen Blutdrucks sowie für intravenöse Injektionen wurden Polyäthylenkatheter in jeweils eine Arteria und Vena femoralis eingebunden.

Fünf Minuten vor Beginn des Blutentzugs erhielten die Tiere 5 mg/kg Körpergewicht Heparin-Natrium ^{xx} intravenös appliziert.

Die Abb. 1 zeigt ein Schema der Versuchsanordnung. Ein graduiertes Vorratsgefäß (B) von 100 ml Inhalt steht mit einem Windkessel (A) von 10 l Inhalt in Verbindung. Im Nebenschluß zwischen Femoralarterie und Vorratsgefäß befinden sich ein Quecksilbermanometer und ein Statham ^{xxx}-Element, welches die fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdrucks erlaubt ^{xxxx}.

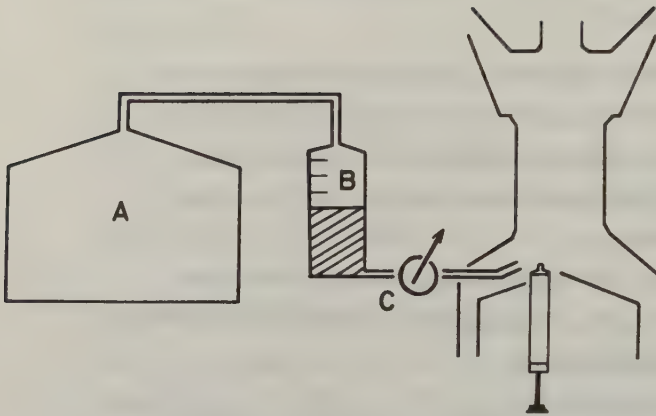
x Intensivpflegeink. (Modell 650): Draeger, Lübeck,
BRD

xx Heparin-Natrium = Liquemin (R): Hoffmann-LaRoche,
Grenzach, BRD

xxx Statham Transducer: Statham Lab., Hato Rey,
Puerto Rico

xxxx Variascript: Schwarzer, München, BRD

METHOD



A = AIR CUSHION B = BLOOD RESERVOIR C = MANOMETER

Abb. 1: Schema der Versuchsanordnung

1.3 Versuchsdurchführung

Bei den Hundewelpen wurde nach dem Modell von WIGGERS (7) in der Modifikation von SCHMIDT (8) ein standardisierter hämorrhagischer Schock erzeugt.

Der Blutentzug erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/kg Körpergewicht x min., bis der mittlere arterielle Blutdruck 40 mm Hg erreicht hatte. Dieser Zeitpunkt wurde als "Null-Zeit" bezeichnet. Viele Tiere gaben in dieser frühen Phase der Oligämie (reversible Phase des Schocks) weiter spontan Blut ab. Nach einem Maximum der Blutabgabe nahmen sie wieder Blut in den Kreislauf zurück (irreversible Phase des Schocks). Sobald 30 % des maximal abgegebenen Blutvolumens zurückgenommen waren, wurde das restliche extrakorporale Blut unter Druckerhöhung im Windkessel in das Tier reinfundiert, wobei die gleiche Geschwindigkeit wie bei der Entblutung eingehalten wurde.

Nach Ende der Rückblutung wurden die Tiere weiter in Narkose bei liegenden Kathetern vier Stunden nachbeobachtet. Danach wurden die Katheter entfernt, und die Hunde an ein langsam registrierendes Ekg-Gerät^x angeschlossen, um die Überlebenszeit der Tiere - gerechnet vom Ende der Reinfusion

^x Variascript: Schwarzer, München, BRD

an - zu erhalten.

Zur Bestimmung der Steroide und der anderen Parameter wurden zu folgenden Zeitpunkten je 20 ml Blut aus der Vena cava inferior abgenommen und durch mütterliches Blut ersetzt:

- in der Kontrollperiode nach Vorbereitung des Hundes für den Blutentzug (Ausgangswert)
- 10 min. nach Erreichen der tiefen Hypotonie von 40 mm Hg ("Null-Zeit")
- auf dem Maximum der Blutabgabe
- 5 min. vor Beginn der Reinfusion des Blutes
- 15 min., 1, 2, 3 und 4 Stunden nach Ende der Reinfusion des Blutes.

Nach Zentrifugation ^x des Blutes bei 12 000 rpm für 5 min. wurde das überstehende Plasma abpipetiert und bei -20⁰ C aufbewahrt.

Die untersuchten 11 Hundewelpen dienten als Kontrollgruppe innerhalb einer Studie, in der der Einfluß pharmakologischer Steroiddosen auf den Schockverlauf untersucht wurde. Da diese Steroide

x Kühlzentrifuge Sorvall RC2-B: L. Hormuth,

Heidelberg, BRD

in 0,9 % NaCl gelöst waren, erhielten die Kontrollen zu entsprechenden Zeiten äquivalente Kochsalzmengen: Unmittelbar vor Beginn der Reinfusion in einer Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht intravenös. Diese Menge wurde stündlich wiederholt und bis 4 Stunden nach Reinfusion verabreicht.

2. Bestimmung der C21-Steroide Aldosteron, Cortisol und Corticosteron im Plasma von Hundewelpen

2.1 Vorbemerkungen

2.1.1 Voraussetzungen zur Durchführung eines Radioimmunoassay

Seit BERSON und YALOW ⁽⁹⁾ erkannt hatten, daß selbst Verbindungen mit einem niedrigen Molekulargewicht bei entsprechender Reinigung und Koppelung an eine Trägersubstanz (meist Rinderserumalbumin) in immunisierten Tieren die Bildung von entsprechenden Antikörpern induzieren können, haben sich neue analytische Möglichkeiten im gesamten Bereich der Endokrinologie ergeben.

Die in der Folgezeit zahlreich entwickelten radioimmunologischen Meßmethoden ermöglichen es, u. a. Hormone nachzuweisen, die im Nano- oder Picogrammbereich (10^{-9} bzw. 10^{-12} g) vorliegen.

Voraussetzungen dafür sind allerdings:

- geeignete Antigene zur Immunisierung von Tieren (z. B. Kaninchen, Schaf)
- Antisera von hinreichender Spezifität bei möglichst hohem Titer
- radioaktiv markierte Antigene mit hoher spezifischer Aktivität
- die Möglichkeit der Trennung von freiem und antikörpergebundenem Antigen

Eine Vielzahl von Proteo- und Steroidhormonen sowie andere Substanzen (z. B. Digitalis) erfüllen diese Anforderungen.

2.1.2 Notwendigkeit eines Reinigungsschrittes zur Bestimmung einzelner Steroidhormone

Wie aus Abb. 2 zu ersehen ist, unterscheiden sich Nebennierenrindensteroidoide oftmals nur durch einzelne Hydroxyl- oder Ketogruppen voneinander oder durch deren unterschiedliche Verteilung am Sterangerüst. Das Mineralokorticoide Aldosteron besitzt nur ein Kohlenstoffatom mehr als das Glucokorticoide Cortisol. Dieses wiederum unterscheidet sich vom Corticosteron nur durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe am C17-Atom. Diese nahe Verwandtschaft

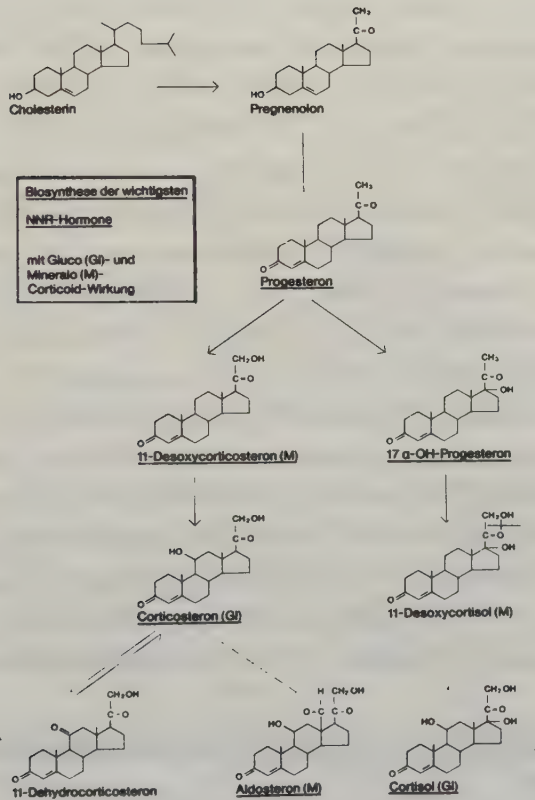


Abb. 2

macht die Herstellung hochspezifischer Antikörper nahezu unmöglich. Die teilweise hohen Kreuzreaktionen eines Antikörpers mit ähnlichen Steroiden spiegeln diesen Zustand gut wider. Liegen die Hormone, die ebenfalls eine hohe Affinität zum Antikörper der zu messenden Substanz aufweisen, in einer zu vernachlässigenden Größenordnung (Konzentration) vor, so kann man unter Umständen auf ein vorheriges Trennverfahren verzichten. Schaltet man andererseits einen solchen Trennschritt ein, gewinnt die Messung an Genauigkeit. Außerdem lassen sich dadurch auch weniger spezifische Antiseren verwenden, und gerade die Kreuzreaktionen mit verwandten Steroiden kann man zu deren Bestimmung ausnützen. In dieser Arbeit wurde zum Beispiel ein relativ wenig spezifisches Cortisol-Antiserum zur Messung von Corticosteron verwendet.

2.2 Flüssigkeitssäulenchromatographie und Radioimmunoassay

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auftrennung der Steroide nach einem von MURPHY ⁽¹⁰⁾ 1971 angegebenen System der Sephadex LH-20-Chromatographie, das von unserer Arbeitsgruppe modifiziert und teilautomatisiert wurde ⁽¹¹⁾. Für jedes dabei isolierte Steroid wurde von uns eine spezifische radioimmuno-

logische Bestimmungsmethode entwickelt (12).

2.2.1 Material

Sephadex LH-20: Pharmacia, Uppsala, Schweden

Radioaktive Substanzen: New England Nuclear
Corp., Boston, Mass., U.S.A.

Organ. Lösungsmittel und sonstige Reagenzien:
Merck, Darmstadt, BRD

Borsilikatglas: Schott, Mainz, BRD

PTFE-Glaskapillarventil: Rotafllo, Jobling Lab.
Div., Stone, Staffs., England

Mikroflowmeter: Fischer & Porter, Göttingen,
BRD

Fraktionssammler (Linear II), Kontrolleinheit
(Typ STZ), Programmer, Elutionspumpe (Modell N),

PTFE- und Vitonschläuche sowie Multifitkupp-
lungen: Serva-Technik, Heidelberg, BRD

Szintillationsfläschchen: Packard, Frankfurt,
BRD

Szintillationszähler (Typ Isocap 300): Nuclear-
Chicago, Illinois, U.S.A.

Rotary-Evapomix: Buchler Instruments, Fort Lee,
New York, U.S.A.

Die verwendeten Borsilikatglaswaren wurden durch
Erhitzen auf 500° C steroidfrei gemacht (13).

Antiseren: Kaninchen-Antikörper gegen ein Aldosteron-C21-Konjugat, Kaninchen-Antikörper gegen ein Cortisol-C21-Konjugat.

2.2.2 Arbeitsgang

2.2.2.1 Extraktion der Steroide aus dem Plasma

- Benötigt wurden im allgemeinen nur 100 μ l Hundeplasma. Dazu wurde aqua dest. steril. ad 1.0 ml und als interner Standard zur Bestimmung prozeduraler Verluste je ca. 1 500 cpm ^3H -Steroid gegeben (^3H -Aldosteron, ^3H -Cortisol, ^3H -Corticosteron waren in Puffer ^x gelöst). Nach gründlicher Mischung auf dem Vortexschüttler äquilibrierte dieser Ansatz 12 - 24 Stunden bei 4° C.
- Parallel dazu wurde die gleiche Menge radioaktiver Steroide in Szintillationsfläschchen pipettiert. Nach Zugabe von 10 ml Bray-scher Lösung wurde die Gesamtradioaktivität dieser Probe im Szintillationszähler bestimmt (= sog. 100 %-Wert für die spätere

x Boratpuffer (50 mmolar, pH = 7.8) + 0.6 % Gamma-Globulin

Berechnung der Wiederfindungsradioaktivität).

- Die Plasmen wurden nun mit 5 ml kaltem Dichlormethan p.a. versetzt, ca. 30 sec geschüttelt und unter Vermeidung von Emulsionen im Ausschwing-Rotor bei 3 000 upm für 5 min zentrifugiert. Die Dichlormethanphase wurde jeweils mit einer u-förmigen Pasteurpipette in ein 40 ml-Schliffglas mit konischem Boden überführt.
- Wiederholung dieses Arbeitsschrittes
- Zur Entfernung restlicher wasserlöslicher Partikel wurde mit je 3 ml aqua dest. steril. nachgewaschen und der wäßrige Überstand mit der gleichen modifizierten Pipette abgesaugt.
- Abdampfen des Dichlormethans im Wasserbad bei 40° C unter Stickstoff
- Zuletzt wurde dieser Trockenextrakt in 250 µl Laufmittel (Dichlormethan-Methanol im Verhältnis 98 : 2) gelöst, mit einer Tuberkulinspritze aufgezogen und quantitativ auf die Säulen aufgetragen.

2.2.2.2 Teilautomatisierte Flüssigkeitssäulen- Chromatographie

Die Abb. 3 zeigt die teilweise automatisierte Chromatographieeinrichtung: Aus einem 2,5 l Vorratsgefäß (1) wird das Laufmittel über eine peristaltische Pumpe (2) auf sechs parallel laufende 60 cm-Säulen (3) gepumpt. Dabei sollte stets nur ein geringer Laufmittelüberstand vorhanden sein, um eine Auflockerung des Gelbettes zu vermeiden - Sephadex ist nämlich spezifisch leichter als dieses Laufmittel und steigt nach oben. Der jeweils notwendige Zufluß kann durch ein sehr genau einstellbares Potentiometer reguliert werden, das den Antrieb der peristaltischen Pumpe steuert. Ferner läßt sich die Elutionsgeschwindigkeit jeder Säule durch ein Feinregulierungsventil mit Teflonhahn (4) verändern, das am unteren Ende der Säulen angebracht ist. Zur Einstellung und weiteren Kontrolle des Elutionsflows dienen nachgeschaltete Mikroflowmeter (6). Damit kann der Elutionsflow von 40 ml/min beliebig lange konstant gehalten werden. Zwischen Ventilen und Flowmeter ist eine einfache Blasenfalle (5) eingebaut.

Die einzelnen Steroidfraktionen werden von einem linearen Fraktionssammler (8) aufgefan-

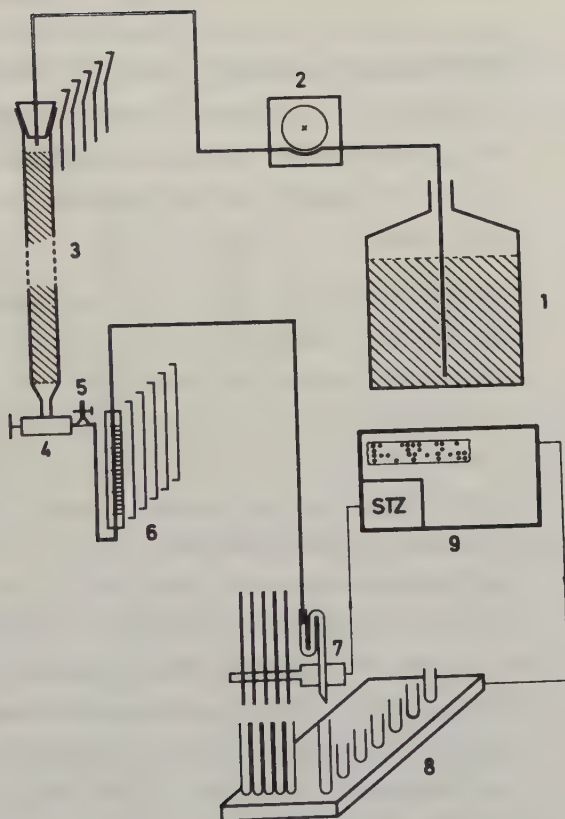


Abb. 3: Teilautomatisierte Chromatographieeinrichtung
(Beschreibung im Text)

gen, der über einen Mikrosiphon (7) Einzelvolumina von je 1 ml zählt. Das Vorrücken des Fraktionssammlers erfolgt automatisch jeweils zum Beginn und Ende der einzelnen Steroidpeaks, deren vorher festgelegte Sammelgrenzen auf den Lochstreifen des Steuergerätes gestanzt wurden.

Wie die wichtigsten Nebennierenrindenhormone auf die einzelnen Fraktionen verteilt sind, zeigt ein typisches Elutionsmuster in Abb. 4: Corticosteron wurde in den Fraktionen 40 - 50 aufgefangen, Aldosteron in den Fraktionen 58 - 66 und schließlich das Cortisol als das polarste Steroid in den Fraktionen 105 - 117. Die Corticosteronfraktionen wurden dabei so beschnitten, daß kaum Überlagerungen mit dem unmittelbar davorliegenden Testosteronpeak auftreten. Auch der Cortisolpeak wurde beidseits begrenzt, um die Fraktionen zur Vereinfachung der technischen Ausführung in einem Reagenzglas sammeln zu können.

2.2.2.3 Aufteilen der Steroidfraktionen für die Wiederfindungsradiaktivitäten und den Radioimmunoassay

Die gesammelten Steroidfraktionen und einige Leerfraktionen zum Ansetzen der Eichreihen-

SÄULENCHROMATOGRAPHIE VON ^3H -CORTICOSTEROIDEN (SEPHADEX LH-20, 60 cm)

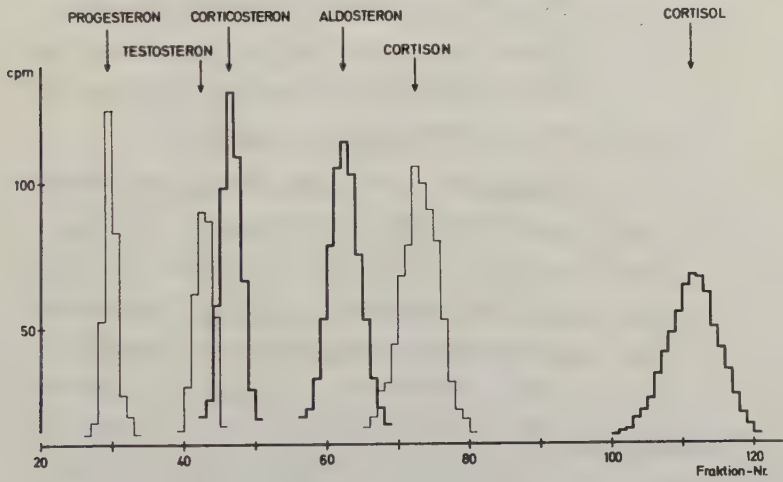


Abb. 4

standards wurden in einem auf 50° C temperierten Aluminiumblock unter Stickstoff völlig eingeengt und anschließend mit 2.0 ml Äthanol p.a. gelöst, 10 sec mit Hilfe des Vortexmixers geschüttelt und dann sofort für die Wiederfindungsradioaktivität und den RIA nach folgendem Schema aufgeteilt:

- Zur Zählung der Wiederfindungsradioaktivität wurde von jedem Steroid 2 x ein Aliquot (2 x 100 ul für Aldosteron, 2 x 750 ul für Corticosteron, 2 x 750 ul für Cortisol) in Szintillationsfläschchen abpipettiert. Nach Abdampfen des Äthanols im Vakuumofen bei 40° C und Zugabe von 150 ul Puffer + 10 ml Brayscher Lösung wurde die Radioaktivität im Szintillationszähler gemessen.
- Für den RIA wurde ebenfalls 2 x ein Aliquot abgezweigt:
 - 2 x 750 ul für Aldosteron
 - 2 x 200 ul für Corticosteron
 - 2 x 200 ul für Cortisol

2.2.2.4 Radioimmunoassay

- Die Aliquots mit den unbekannten Steroidmengen und die zu entsprechend großen Leerfraktionen zugefügten äthanolischen Eich-

reihenstandards

0 - 25 - 50 - 100 - 200 - 300 pg
Aldosteron/100 ul

0 - 50 - 100 - 200 - 400 - 600 pg
Corticosteron/100 ul

0 - 50 - 100 - 200 - 400 - 800 pg
Cortisol/100 ul)

wurden im Vakuumofen bei 40° C eingeengt.

- Danach wurden 100 ul ³H-Steroid (je ca. 5 000 cpm ³H-Aldosteron, ³H-Corticosteron, ³H-Cortisol) + 500 ul Antiserumverdünnung einpipettiert, wobei die radioaktiven Steroide und das Antiserum in Puffer gelöst waren.
- Assoziation des Antigen-Antikörperkomplexes durch Schüttelinkubation bei 37° C für 20 min und nachfolgender 2-stündiger Ruheinkubation im Eisbad.
- Zugabe von 100 ul Dextran-Aktivkohle ^x, gleichzeitiges leichtes Schütteln aller Röhrchen, nach 15 min Abzentrifugieren im Ausschwing-Rotor bei 1 500 upm für 20 min. Dabei sedimentieren die Kohlepartikel mit dem adsorbierten, nicht antikörpergebundenen Steroid.

x Dextran-Aktivkohle = 2.5 % Norit A + 0.25 %
Dextran in Gamma-Globulin-Puffer

- Der Überstand mit dem Antigen-Antikörperkomplex wurde in vorbereitete Szintillationsfläschchen, die jeweils 10 ml Brayscher Lösung enthielten, dekantiert, die Radioaktivität im Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Dabei wurde ein mittlerer Zählfehler von 2 % im allgemeinen nicht überschritten.

Die Berechnung der in den RIA-Röhrchen enthaltenen Steroidmenge erfolgte durch Vergleich der Radioaktivitäten von unbekannten Proben mit den im selben Assay mitgeführten Eichreihenstandards über eine Regressionsgerade x . Anschließend wurden die prozeduralen Verluste, die während der Extraktion und der Chromatographie aufgetreten sind, über die Wiederfindungsradiaktivitäten berechnet. Die im ursprünglichen Ansatz enthaltene Steroidmenge konnte dadurch hochgerechnet werden.

2.2.2.5 Beispiel für die Berechnung der Aldosteronkonzentration einer unbekannten Plasmaprobe

- Trägt man die eingesetzten Steroidmengen

x Die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer Rechenmaschine Typ Combitron S: Diehl, Nürnberg, BRD

(in pg) der Eichreihenstandards auf die Ordinate (y) und die zugehörigen gezählten Radioaktivitäten als Reziprokwert auf die Abszisse (x) eines Koordinatensystems, so ergibt sich eine Gerade, die sich durch einen Regressionskoeffizienten (r) und durch eine folgende lineare Regressionsbeziehung charakterisieren läßt:

$$y = \frac{x \cdot a}{b}$$

- Auflösen nach x:

$$x = \frac{y - a}{b}$$

Durch Einsetzen der gemessenen Radioaktivität (Reziprokwerte) von unbekannten Proben erhält man die darin enthaltene Steroidmenge in pg.

- Umrechnen auf die ursprünglich in 100 ul Plasma enthaltene Steroidmenge:
 - a) Berücksichtigen der Aufteilung: es wurden nur 37,5 % (= 750 ul s. o.) der Probe für den RIA eingesetzt.
 - b) Berücksichtigen der prozeduralen Verluste über die Wiederfindungsradiaktivität, die in Prozent der ursprünglich eingesetzten Radioaktivität angegeben wird.

$$\text{Daraus folgt: } \frac{x \cdot 100 \cdot 100}{37.5 \cdot \text{WF}} = \frac{\text{Steroidmenge in pg/100 ul}}{\text{pg/100 ul}}$$

- Umrechnen der Steroidmenge in ng/ml

3. Elektrolytbestimmung

3.1 Natrium und Kalium im Plasma

Die Konzentrationen der Plasmaelektrolyte Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch ^x gemessen. Blutplasma wurde zur Bestimmung von Kalium mit Aqua quartdest. im Verhältnis 1 : 20, für Natrium 1 : 200 verdünnt.

3.2 Natrium und Kalium in den Erythrozyten

Zur Bestimmung der intraerythrozytären Natrium- und Kaliumkonzentration wurden 200 ul Vollblut mit 2 ml 0.1 % Saponinlösung hämolysiert. Zur flammenphotometrischen ^{xx} Bestimmung wurden die Proben - wie oben beschrieben - weiter verdünnt. Die Elektrolytkonzentrationen in der Saponinlösung und im verwendeten Aqua quartdest. wurden ebenfalls

x Flammenphotometer: Eppendorf - Gerätebau Netheler
und Hinz GmbH, Hamburg, BRD

xx Spektralphotometer: Zeiss, Oberkochen, BRD

gemessen zur Korrektur der entsprechenden Elektrolytkonzentrationen im Vollblut.

Die Berechnung der intraerythrozytären Elektrolytkonzentration erfolgte nach folgender Formel:

$$C_i = \frac{C_b \cdot 100 - C_p (100 - HK)}{HK}$$

C_i = intrazelluläre Konzentration in mval/l

C_b = Konzentration im Vollblut in mval/l

C_p = Konzentration im Plasma in mval/l

HK = korrigierter Hämatokrit

4. Bestimmung des Hämatokrits

Die Bestimmung des Hämatokrits erfolgte nach der von WINTROBE (14) angegebenen Methode. Die blutgefüllten heparinisierten Glaskapillaren wurden in der Mikrozentrifuge ^x bei ca. 12 000 g x 5 min zentrifugiert, anschließend wurde der Hämatokrit auf einem Nomogramm ^{xx} direkt abgelesen. Dieser Wert wurde durch Multiplikation mit dem Faktor 0.87 auf den mittleren Körperhämatokriten umgerechnet (15, 16, 17).

x Mikrozentrifuge Mikro Rapid: Hettich, Tuttlingen,
BRD

xx Mikrohämatokritreader: Hawksley, London, England

5. Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration

Die Wasserstoffionenkonzentration des arteriellen und venösen Blutes wurden unmittelbar nach der jeweiligen Blutabnahme mit der pH-Elektrode eines Combi-Analysators ^x gemessen und als negativer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration (pH) angegeben.

6. Bestimmung der Plasmaglucoase

Die Bestimmung der Plasmaglucoase erfolgte enzymatisch mit der Hexokinase-Methode ^{xx} im UV-Test ^{xxx}.

7. Bestimmung der Plasmapareninaktivität

Die Bestimmung der Plasmapareninaktivität wurde nach einer von BOUCHER ⁽¹⁸⁾ angegebenen Methode durchgeführt. Die Messung der hier aufgeführten Werte hat dankenswerterweise Prof. Dr. rer. nat. H. Dahlheim vom Physiologischen Institut der Universität München übernommen.

x Combi-Analysator Typ U: Eschweiler, Kiel, BRD

xx Biochemica Test Combination: Boehringer, Mannheim, BRD

xxx Spektralphotometer: Zeiss, Oberkochen, BRD

8. Statistische Berechnung

Mittelwerte, Standardabweichung, Variationskoeffizient und Standardabweichung des Mittelwerts wurden aus den Originaldaten errechnet ^x. Bei Vorliegen von normalverteilten Grundgesamtheiten mit Varianzgleichheit wurden die Mittelwerte mit dem t-Test nach STUDENT, in allen übrigen Fällen mit dem U-Test nach WILCOXON verglichen (19).

x digital pdp 11: digital equipment international
ltd., galway, Irland

C. E R G E B N I S S E

1. Überlebenszeit, Oligämiezeit, Alter, Gewicht und Geschlecht der Hundewelpen

Die untersuchten 11 Hundewelpen wurden nach ihrer Überlebenszeit - das ist die Zeitspanne vom Ende der Reinfusion bis zum Erreichen der Null-Linie im Ekg - geordnet und durchnummeriert. Um mögliche unterschiedliche Schockreaktionen zwischen den Tieren, die länger überlebten im Vergleich zu den kürzer überlebenden, auch quantitativ besser erfassen zu können, wurden zwei Tiergruppen gebildet (Tab.2). Die fünf länger überlebenden Hundewelpen (= "long term survivors") mit einer mittleren Überlebenszeit von 865 min wurden den sechs kürzer überlebenden (= "short term survivors") gegenübergestellt. Sie überlebten die Hypovolämie im Mittel nur 211 min. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$).

Wie aus Tab. 2 weiter hervorgeht, scheint ein Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und der Oligämiezeit zu bestehen. Entsprechend dem angewandten Schockmodell bestimmten die Tiere selbst die Dauer der Oligämiezeit (s. o.). Dabei fällt auf, daß die Langzeitüberleber im Mittel eine doppelt so lange Oligämiezeit ($x = 208$ min) tolerierten wie die Kurzzeit-

Versuchs- datum	Nummer des Versuchstieres	Überlebens- zeit (min)	Oligämie- zeit (min)	Alter (Tage)	Gewicht (g)	Geschlecht
24. 7. 73	1	1 159	315	16	886	♀
1. 8. 73	2	1 099	69	24	1 100	♀
3. 7. 73	3	975	338	13	1 090	♂
6. 7. 73	4	582	207	16	1 190	♀
18. 5. 73	5	512	112	17	1 627	♂
		$\bar{x} = 865.4$	$\bar{x} = 208.2$	$\bar{x} = 17.2$	$\bar{x} = 1 178.6$	
14. 5. 73	6	432	43	20	1 670	♂
28. 5. 73	7	296	47	27	2 100	♂
7. 8. 73	8	276	221	23	980	♀
15. 5. 73	9	176	139	21	1 720	♀
26. 3. 73	10	64	64	23	1 320	♀
5. 7. 73	11	32	128	15	1 360	♂
		$\bar{x} = 211.2$	$\bar{x} = 108.0$	$\bar{x} = 21.5$	$\bar{x} = 1 525.0$	

Tab. 2: Überlebenszeit, Oligämiezeit, Alter, Gewicht und Geschlecht bei 11 Hundewelpen in standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den länger und kürzer überlebenden Tieren

überleber ($x = 108$ min).

Bemerkenswert ist auch der Befund, daß zu den länger überlebenden Hundewelpen im Durchschnitt auch die jüngeren Tiere gehörten. Damit zusammenhängend läßt sich das niedrigere mittlere Körpergewicht dieser Tiergruppe erklären.

Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Hundewelpen und ihrer Widerstandsfähigkeit - gemessen an der Überlebenszeit - läßt sich in dieser Untersuchung nicht feststellen.

2. Plasma-Cortisol

Der mittlere Ausgangswert (5 - 10 min vor Beginn des Blutentzugs) der Plasmacortisolkonzentrationen liegt bei 68.0 ng/ml (Tab. 3). In der oligämischen Schockphase erfolgt 10 min nach Null-Zeit ein Anstieg um mehr als das Doppelte (Faktor 2.25) auf 153.3 ng/ml. Zur Zeit der maximalen Blutabgabe und 5 min vor Reinfusion liegen die Werte bei 136.8 bzw. 145.4 ng/ml. Nach Reinfusion des extracorporalen Blutvolumens, d. h. während der normovolämischen Schockphase, steigen die Cortisolkonzentrationen weiter an: 155.3, 164.3, 209.6, 267.6, 186.6 ng/ml (das ist 15 min, 1, 2, 3 und 4 Stunden nach Reinfusion). Alle in der hypo- und normovolämischen Schockphase gemessenen Cortisolwerte liegen signifikant ($p < 0.05$) bis hochsignifikant ($p < 0.005$) über dem Ausgangswert.

	G	10' p. β	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	68.0	153.3	136.8	145.4	155.3	164.3	209.6	267.6	186.6
SD	27.6	71.6	55.8	103.4	111.8	122.7	144.6	232.7	148.8
VK $\%$	40.6	46.7	40.8	71.1	72.0	74.6	69.0	87.0	79.8
SEM	8.3	21.6	21.1	31.2	33.7	38.8	48.2	82.3	52.6
Vgl. sum G-Wert		$p < 0.005$	$p < 0.025$	$p < 0.02$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.02$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	61.4	143.7	155.6	114.1	152.9	111.6	159.7	120.7	100.1
SD	38.2	59.8	56.6	71.6	142.2	92.1	152.7	88.5	57.7
VK $\%$	62.3	41.6	36.3	62.7	93.0	82.5	95.7	73.4	57.7
SEM	17.1	26.8	28.3	32.0	63.6	41.2	68.3	39.6	25.8
n (2)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	75.5	237.1	106.2	171.5	153.7	215.4	272.0	512.5	338.8
SD	16.5	209.5	51.5	124.5	102.3	137.7	123.7	172.8	144.7
VK $\%$	22.4	88.4	48.5	72.6	66.5	64.0	45.5	33.7	43.7
SEM	6.7	85.5	29.7	50.8	41.8	61.6	61.9	99.8	83.6
Vgl. 1-2	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p = 0.05$	$p < 0.02$

Tab. 3: Mittlere Plasmacortisolkonzentrationen (ng/ml) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

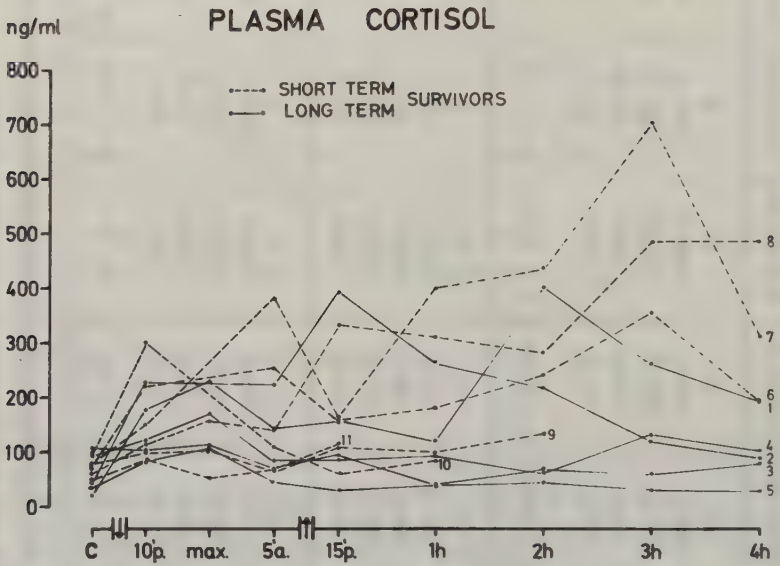


Abb. 5: Plasma-Cortisolkonzentrationen (ng/ml) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

Vergleicht man innerhalb der Tiergruppe die länger und kürzer überlebenden Tiere untereinander (Abb. 5), so zeigen sich in den mittleren Cortisol-Ausgangskonzentrationen und auch während der Hypovolämie keine signifikanten Unterschiede der Plasmacortisolkonzentrationen zwischen diesen beiden Gruppen (Tab. 3). In der normovolämischen Schockphase steigen die Cortisolwerte der kürzer überlebenden Tiere nochmals stark an, während bei den länger überlebenden Tieren eine abfallende Tendenz zu beobachten ist. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich 3 und 4 Stunden nach Reinfusion signifikant voneinander ($p < 0.05 - 0.02$).

3. Plasma-Corticosteron

Für Plasmacorticosteron beträgt die mittlere Ausgangskonzentration 24.2 ng/ml (Tab. 4). Während der Oligämie steigt der mittlere Corticosteron-Plasmaspiegel auf 58.1, 39.1 und 51.4 ng/ml. Im Verlauf der normovolämischen Schockphase liegen die gemittelten Corticosteronkonzentrationen bei 33.1, 31.3, 37.2, 47.2 und 55.7 ng/ml. Ähnlich wie bei Cortisol wird ein Anstieg vom Kontrollwert zum ersten Schockwert um den Faktor 2.4 beobachtet. Dieser Anstieg ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

Wie in der Abb. 6 erkennbar, zeichnet sich zwischen länger und kürzer überlebenden Tieren am Ende der

	0	10' p. p.	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	24.2	58.1	39.1	51.4	35.1	31.3	37.2	47.2	55.7
SD	12.7	53.4	23.3	57.3	23.3	33.3	35.1	52.2	79.3
VK %	52.5	92.0	59.6	111.4	70.4	106.4	94.3	110.6	142.2
SEM	3.8	16.1	8.8	17.3	7.0	10.5	11.7	18.4	28.0
Vgl. zum O-Wert		$p < 0.05$	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	21.6	58.5	49.2	53.1	24.2	16.8	22.7	25.6	18.3
SD	17.5	45.4	18.6	56.4	18.2	8.8	27.8	31.5	19.8
VK %	80.9	77.5	37.8	106.2	75.0	52.5	122.4	123.2	108.2
SEM	7.8	20.3	9.3	25.2	8.1	3.9	12.4	14.1	8.8
n (n)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	22.0	60.5	25.7	50.0	40.5	45.8	55.3	63.2	118.2
SD	14.0	64.8	24.8	63.3	26.1	43.5	38.3	66.5	108.9
VK %	63.4	107.1	96.4	126.6	64.3	95.0	69.2	80.0	92.1
SEM	5.7	26.4	14.3	25.9	10.6	19.4	19.1	38.4	62.9
Vgl. 1-a	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 4: Mittlere Plasmacortikosteronkonzentrationen (ng/ml) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

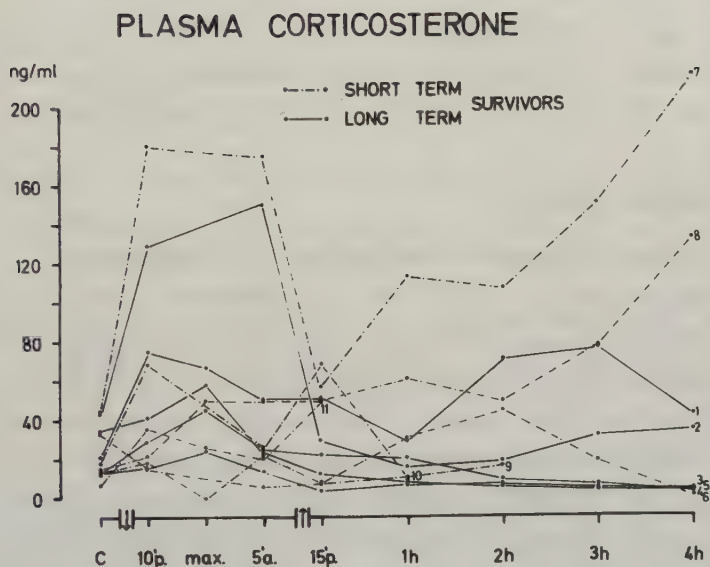


Abb. 6: Plasma-Corticosteronkonzentrationen (ng/ml) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

normovolämischen Schockphase ein unterschiedlicher Trend ab: Die kürzer überlebenden Tiere steigen stärker mit ihren Corticosteron-Plasmakonzentrationen an.

4. Plasma-Aldosteron

Plasmaaldosteron hat eine mittlere Ausgangskonzentration von 0.55 ng/ml (Tab. 5). Während des Blutentzugs steigen die Aldosteronspiegel bei allen untersuchten Tieren zum Teil beträchtlich an: 10 min nach Null-Zeit liegt die mittlere Aldosteronkonzentration um den Faktor 5.7 höher, nämlich bei 3.16 ng/ml. Im weiteren Verlauf des Schocks betragen die mittleren Konzentrationen 1.46 und 2.67 ng/ml in der Hypovolämie und 1.61, 1.81, 2.05, 3.47 und 2.51 ng/ml in den ersten 4 Stunden der Normovolämie. Sämtliche Werte liegen signifikant bis hochsignifikant über dem Kontrollwert ($p < 0.05 - 0.005$).

Betrachtet man die Einzeltiere wiederum getrennt nach Kurz- und Langzeitüberlebenden (Abb. 7), so wird erkennbar, daß die Ausgangswerte und die Werte in der hypovolämischen Phase des Schocks bei den länger überlebenden Hundewelpen deutlich, jedoch nicht signifikant niedriger als bei den kürzer überlebenden liegen. Während der normovolämischen Schockphase ist dieser Unterschied signifikant bis hochsignifikant ($p < 0.05 -$

	0	10' p. β	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	0.55	3.16	1.46	2.67	1.61	1.81	2.05	3.47	2.51
SD	0.28	2.99	0.70	2.60	1.76	1.91	2.16	3.95	2.73
VK %	51.5	94.7	47.6	97.5	108.9	105.8	105.1	113.9	108.6
SEM	0.09	0.90	0.26	0.78	0.53	0.60	0.72	1.40	0.96
Vgl. sum 0-Vert		$p < 0.005$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	0.38	1.81	1.59	1.36	0.50	0.55	0.97	0.99	0.82
SD	0.17	0.88	0.79	0.94	0.43	0.22	0.91	0.86	0.70
VK %	43.9	48.7	43.4	69.5	86.1	39.7	94.0	86.8	85.5
SEM	0.08	0.39	0.39	0.42	0.19	0.10	0.41	0.39	0.32
n (s)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	0.69	4.28	1.29	3.76	2.54	3.06	3.38	7.59	5.32
SD	0.29	3.73	0.68	3.11	1.94	2.05	2.58	3.51	2.47
VK %	42.8	87.1	52.3	82.6	76.3	66.9	76.2	46.2	46.3
SEM	0.12	1.52	0.39	1.27	0.79	0.92	1.29	2.03	1.42
Vgl. 1-s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p = 0.05$	$p = 0.01$	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.01$

Tab. 5: Mittlere Plasmaaldosteronkonzentrationen (ng/ml) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

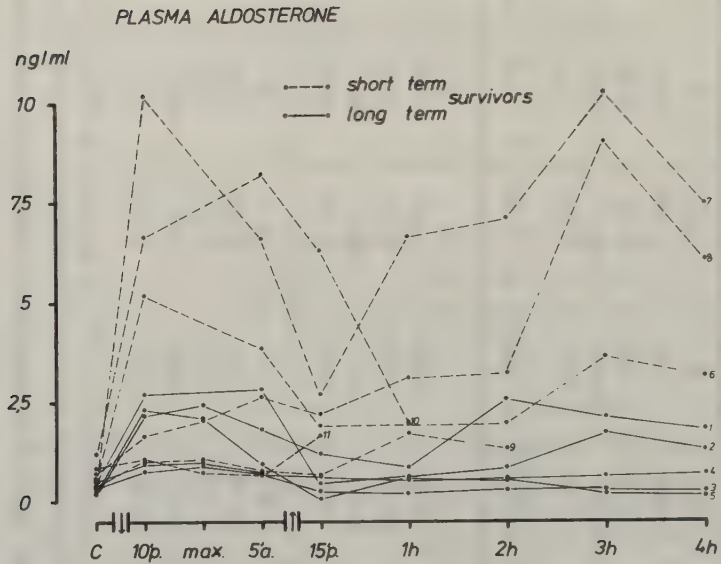


Abb. 7: Plasma-Aldosteronkonzentrationen (ng/ml) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

- 0.005) mit Ausnahme des Wertes 2 Stunden nach Reinfusion (Tab. 5).

5. Plasmareninaktivität

Der mittlere Ausgangswert für das Plasmarenin (gemessen bei 7 der insgesamt 11 untersuchten Tiere) beträgt 21.5 ng/ml x h (Tab. 6). Während der Oligämie steigen die Mittelwerte kontinuierlich und ausgeprägt an: 56.3, 150.1, 196.2 ng/ml x h, d. h. um Faktoren von 2.6, 7.0 und 9.1. In der normovolämischen Schockphase fallen die mittleren Reninwerte wieder ab auf 127.7, 100.1, 77.3, 68.5 und 87.1 ng/ml x h, ohne jedoch bei der Mehrzahl der Tiere den Ausgangswert auch nur annähernd zu erreichen. Die Werte 10 min nach Null-Zeit bis 15 min nach Reinfusion liegen signifikant bis hochsignifikant höher als der Ausgangswert ($p < 0.025 - 0.001$).

6. Natrium

6.1 Plasmanatrium

Die mittlere Ausgangskonzentration des Plasmanatriums liegt bei 134.9 mval/l (Tab. 7). In der oligämischen Schockphase fallen die Werte kontinuierlich auf 131.4, 130.4 und 128.8 mval/l ab. Diese Werte liegen alle hochsignifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0.005 - 0.001$). Nach der Reinfusion

	0	10' p. ø	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	7	7	5	7	6	4	4	4	4
$\bar{x}$	21.5	56.3	150.1	196.2	127.7	100.1	77.3	68.5	87.1
SD	26.2	34.9	67.9	113.4	78.8	71.5	51.9	52.5	41.3
VK %	121.7	62.0	45.2	57.8	61.7	71.5	67.1	76.7	47.4
SEM	9.9	13.2	30.4	42.9	32.2	35.8	25.9	26.3	20.6
Vgl. sum O-Wert		$p < 0.025$	$p < 0.005$	$p < 0.001$	$p < 0.01$	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 6: Mittlere Plasminogenaktivität (ng/ml x h) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen

Schock

PLASMA RENIN

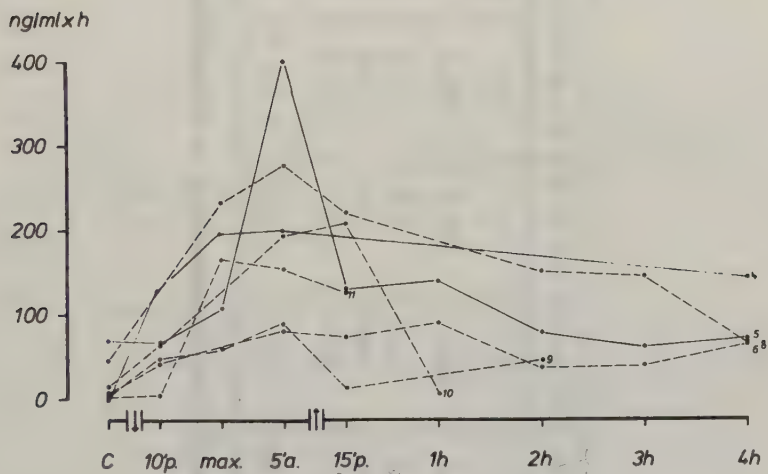


Abb. 7a: Plasmareninaktivität (ng/ml x h) bei Hundewelpen
im standardisierten hämorrhagischen Schock

	G	10' p β	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	134.9	131.4	130.4	128.8	137.1	137.2	138.4	137.6	137.8
SD	3.9	2.7	1.3	2.2	7.9	5.2	4.0	3.9	6.0
VE β	2.9	2.1	1.0	1.7	5.8	3.8	2.9	2.8	4.3
SEM	1.2	0.8	0.5	0.7	2.4	1.7	1.3	1.4	2.1
Vgl. sum G-Wert		$p < 0.005$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	n. s.	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.05$	n. s.

Tab. 7: Mittlere Plasmanatriumkonzentrationen (mval/l) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

PLASMA SODIUM

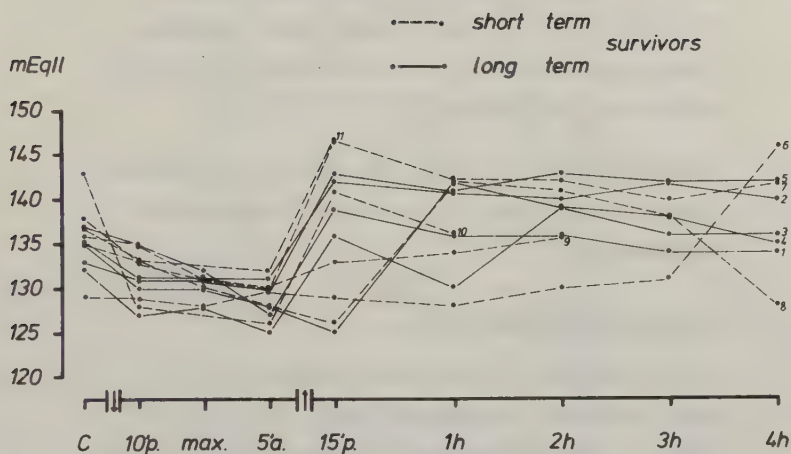


Abb. 8: Plasma-Natriumkonzentrationen (mval/l) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

liegen sämtliche Mittelwerte über dem Ausgangsniveau. Sie betragen 137.1, 137.2, 138.4, 137.6 und 137.8 mval/l während der normovolämischen Schockphase. Die 2 und 3 Stunden nach Reinfusion gemessenen Werte sind statistisch signifikant höher als der Ausgangswert ($p < 0.05 - 0.01$).

Beim Vergleich von länger und kürzer überlebenden Tieren (Abb. 8) zeigen sich keine augenfälligen Unterschiede.

6.2 Intraerythrozytäres Natrium

Die intraerythrozytäre Natriumkonzentration hat einen mittleren Ausgangswert von 109.8 mval/l (Tab. 8). Während des ganzen Schockverlaufs verändern sich die Werte nur minimal und sind zu keinem Zeitpunkt signifikant vom Kontrollwert abweichend.

Auch zwischen länger und kürzer überlebenden Hundewelpen ergeben sich keine deutlichen Unterschiede (Abb. 9).

7. Kalium

7.1 Plasmakalium

Die Plasmakaliumspiegel der Hundewelpen liegen in der Kontrollperiode im Mittel bei 3.8 mval/l (Tab. 9). Sie steigen während des oligämischen

	C	10' p ♂	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	109.8	107.7	110.4	106.5	108.4	111.4	110.1	108.9	111.5
SD	6.3	7.1	6.9	5.2	12.6	6.6	8.3	5.7	6.8
VK ♂	5.8	6.6	6.3	4.9	11.6	5.9	7.6	5.2	6.1
SEM	1.9	2.1	2.6	1.6	3.8	2.1	2.8	2.0	2.4
Vgl. sum C-Wert		n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 8: Mittlere intraerythrozytäre Natriumkonzentrationen (mval/l) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

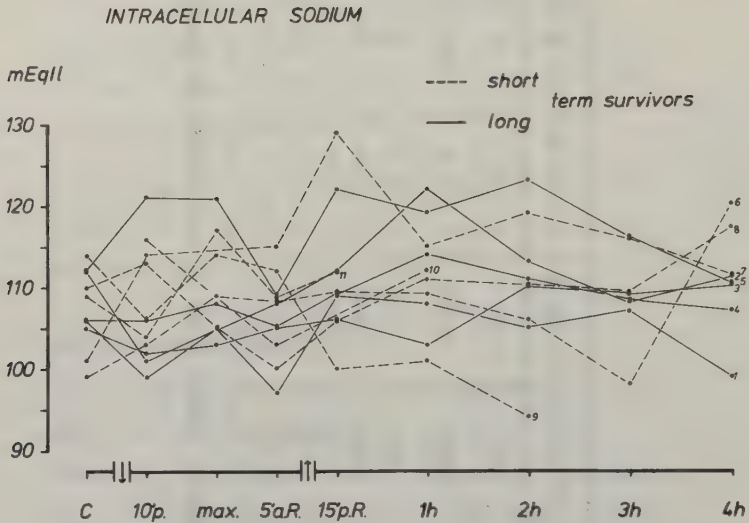


Abb. 9: Intraerythrozytäre Natriumkonzentrationen (mval/l)
bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagi-
schen Schock

Schocks um den Faktor 1.7 deutlich an auf Werte von 6.4, 6.1 und 6.5 mval/l. Auch während der Normovolämie liegen sie mit 5.1, 5.8, 5.3, 5.8 und 5.9 mval/l noch deutlich über dem Ausgangswert. Mit Ausnahme des Wertes 1 Stunde nach Reinfusion liegen alle Werte statistisch signifikant bis hochsignifikant über dem Ausgangswert ($p < 0.05 - 0.0005$).

Vergleicht man die Kaliumkonzentration der länger überlebenden Hundewelpen mit denen der kürzer überlebenden (Abb. 10), so ergeben sich wesentlich ausgeprägtere Hyperkaliämiezeichen bei den kürzer überlebenden Tieren sowohl in der Hypo- als auch in der normovolämischen Schockphase ($p < 0.05 - 0.001$) (Tab. 9).

7.2 Intraerythrozytäres Kalium

Die Kaliumkonzentration beträgt in den Erythrozyten in der Kontrollperiode durchschnittlich 19.99 mval/l (Tab. 10). Sie fällt während der hypo- und normovolämischen Schockphase kontinuierlich ab auf Mittelwerte von 19.07, 16.21, 15.33, 15.71, 13.89, 12.78, 11.74 und 11.99 mval/l, wiederum jeweils zu den oben genannten Abnahmezeiten. Ab dem Maximum der Blutabgabe liegen alle Werte signifikant bis hochsignifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0.02 - 0.0001$).

	C	10' p. µ	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	3.8	6.4	6.1	6.5	5.1	5.8	5.3	5.8	5.9
SD	0.58	1.28	0.79	1.57	1.33	2.97	1.46	1.46	1.90
VK %	15.39	19.90	13.06	24.13	26.11	51.12	27.58	25.22	32.43
SEM	0.18	0.38	0.30	0.47	0.40	0.94	0.49	0.52	0.67
Vgl. sum G-Wert		$p < 0.0005$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.05$	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.02$
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	4.0	6.0	6.1	6.0	4.3	4.3	4.5	4.8	4.6
SD	0.65	0.69	0.76	1.53	1.06	0.41	0.27	0.22	0.49
VK %	16.13	11.46	12.60	25.62	24.48	9.56	6.06	4.62	10.45
SEM	0.29	0.31	0.38	0.68	0.47	0.18	0.12	0.10	0.22
n (s)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	3.8	6.7	6.1	6.9	5.7	7.3	6.3	7.5	7.8
SD	0.76	1.61	1.01	1.59	1.26	3.73	1.72	0.43	1.71
VK %	20.11	23.92	16.57	22.94	22.03	50.96	27.17	5.71	21.84
SEM	0.31	0.66	0.58	0.65	0.51	1.67	0.86	0.25	0.99
Vgl. 1-s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.02$	$p < 0.05$	$p < 0.001$	$p < 0.01$

Tab. 9: Mittlere Plasmanatriumkonzentrationen (mval/l) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

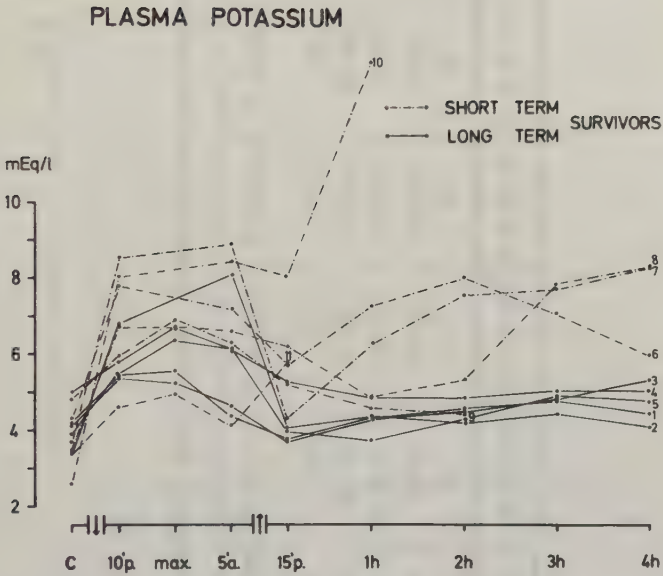


Abb. 10: Plasma-Kaliumkonzentrationen (mval/l) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

	G	10' p. §	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
$\bar{x}$	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	19.99	19.07	16.21	15.33	15.71	13.89	12.78	11.74	11.99
SD	4.63	4.16	5.90	4.53	4.73	4.15	3.74	3.33	3.03
VK §	23.15	21.61	36.36	29.58	30.10	29.89	29.24	28.33	25.27
SEM	1.40	1.25	2.23	1.37	1.43	1.31	1.25	1.18	1.07
χ^2_{0-Vert}		n. s.	$p < 0.02$	$p < 0.0001$	$p < 0.01$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Tab. 10: Mittlere intraerythrozytäre Kaliumkonzentrationen (mval/l) bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

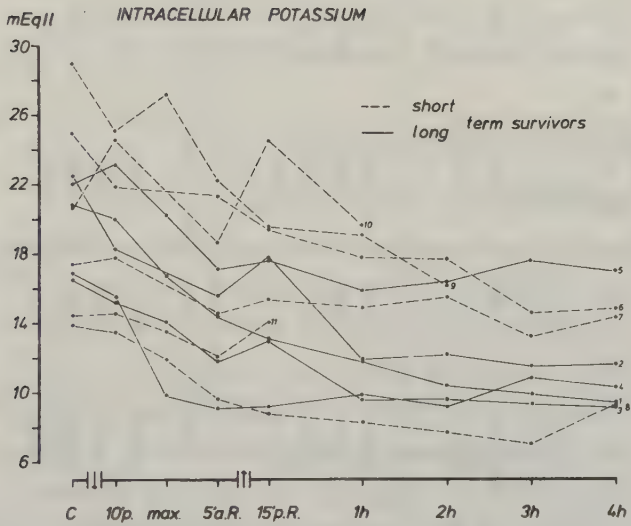


Abb. 11: Intraerythrozytäre Kaliumkonzentrationen (mval/l)
bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

Im Gegensatz zum Plasmakalium ist bei den intraerythrozytären Kaliumkonzentrationen ein Unterschied zwischen länger und kürzer überlebenden Hundewelpen nicht erkennbar (Abb. 11).

8. Wasserstoffionenkonzentration

8.1 Arteriellles pH

Der mittlere Ausgangswert des arteriellen pH liegt bei 7.41 (Tab. 11). In der Oligämie sinkt es ab auf stark azidotische Werte von 7.20, 7.13 und 6.99. Diese Werte liegen hochsignifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0.01 - 0.0005$). Während der frühen normovolämischen Schockphase kommt es zu einem vorübergehenden, geringen Anstieg der mittleren pH-Werte, die dann am Ende der Beobachtungszeit wieder abfallen: 7.02, 7.10, 7.12, 7.09 und 7.03. Auch diese Werte liegen hochsignifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0.01 - 0.001$).

Ein Vergleich zwischen den länger und kürzer überlebenden Tieren (Abb. 12) läßt erkennen, daß bereits in der späten Oligämie bis zum Ende der vierstündigen Beobachtungszeit die kürzer überlebenden Hunde im Mittel eine ausgeprägtere Acidose zeigen als die länger überlebenden, wobei dieser Unterschied 3 und 4 Stunden nach Reinfusion sogar statistische Signifikanz aufweist ($p < 0.05 - 0.005$).

	G	10' p. ø	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	7.41	7.20	7.13	6.99	7.02	7.10	7.12	7.09	7.03
SD	0.05	0.08	0.08	0.16	0.26	0.27	0.09	0.15	0.23
VK %	0.65	1.09	1.17	2.25	3.77	3.75	1.28	2.13	3.25
SEM	0.01	0.02	0.03	0.05	0.08	0.08	0.03	0.05	0.08
Vgl. sum G-Wert		$p < 0.0005$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	8.41	7.20	7.15	7.05	7.15	7.20	7.16	7.19	7.16
SD	0.03	0.08	0.10	0.04	0.06	0.13	0.09	0.06	0.15
VK %	0.42	1.05	1.35	0.64	0.89	1.79	1.22	0.80	2.04
SEM	0.01	0.03	0.05	0.02	0.03	0.06	0.04	0.03	0.07
n (s)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	7.42	7.21	7.11	6.94	6.91	6.99	7.08	6.93	6.81
SD	0.07	0.09	0.08	0.20	0.32	0.34	0.08	0.10	0.17
VK %	0.92	1.22	1.06	2.94	4.69	4.88	1.17	1.38	2.47
SEM	0.03	0.04	0.04	0.08	0.13	0.15	0.04	0.06	0.10
Vgl. 1-s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.005$	$p < 0.05$

Tab. 11: Mittlere arterielle pH-Werte bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

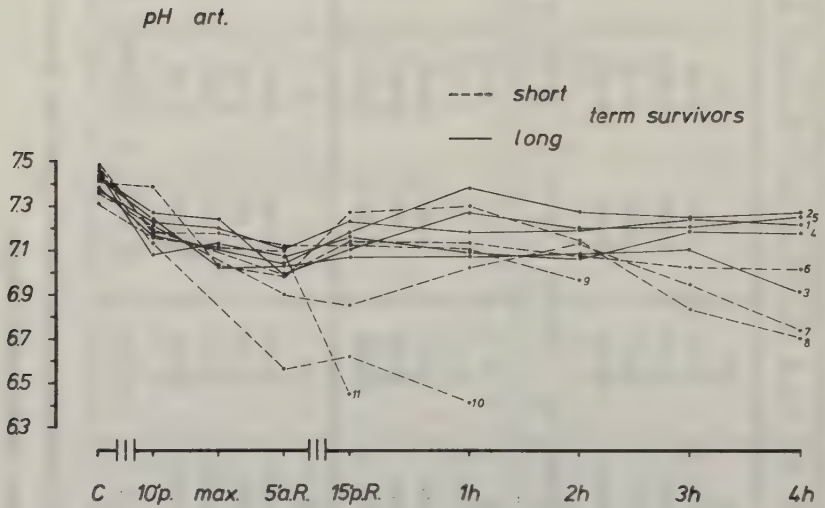


Abb. 12: Arterielle pH-Werte bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

8.2 Venöses pH

Für das venöse pH beträgt der mittlere Ausgangswert 7.38 (Tab. 12). In der hypovolämischen Schockphase kommt es zu einem sehr raschen und starken Abfall auf 6.96, 6.94 und 6.84. Nach Reinfusion beobachtet man einen vorübergehenden geringen Anstieg auf 7.00, 7.06 und 7.09. Gegen Ende der Normovolämie nimmt die Acidose erneut zu mit Werten von 7.04 und 6.97. Im Vergleich zum Ausgangswert liegen sämtliche beobachteten mittleren pH-Werte hochsignifikant niedriger ($p < 0.001 - 0.0001$).

Betrachtet man die Abb. 13, so fällt auf, daß die kürzer überlebenden Hundewelpen in der normovolämischen Schockphase ähnlich wie beim arteriellen pH deutlich niedrigere venöse pH-Werte aufweisen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen ist 2 bis 4 Stunden nach Reinfusion hochsignifikant ($p < 0.01 - 0.001$) (Tab. 12).

9. Hämatokrit

Der Hämatokrit liegt bei den 11 untersuchten Hundewelpen vor dem Blutentzug im Mittel bei 29 (Tab. 13). In der Hypovolämie kommt es zu einer massiven Verdünnung des intrakorporalen Blutes mit mittleren Hämatokritwerten von 22, 20 und 23. Diese Werte sind statistisch hochsignifikant niedriger als der Ausgangswert

	C	10' p. ø	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	7.38	6.96	6.94	6.84	7.00	7.06	7.09	7.04	6.97
SD	0.04	0.16	0.16	0.26	0.29	0.27	0.11	0.19	0.29
VK %	0.51	2.33	2.24	3.84	4.18	3.83	1.54	2.63	4.13
SEM	0.04	0.05	0.06	0.08	0.09	0.09	0.04	0.07	0.10
Vgl. sum C-Wert		$p < 0.0005$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.002$	$p < 0.0001$	$p < 0.001$	$p < 0.002$
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	7.38	6.97	6.94	6.93	7.17	7.17	7.16	7.16	7.16
SD	0.03	0.12	0.21	0.24	0.06	0.11	0.07	0.06	0.13
VK %	0.42	1.76	3.05	3.41	0.82	1.58	0.92	0.86	1.89
SEM	0.01	0.05	0.11	0.11	0.03	0.05	0.03	0.03	0.06
n (s)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	7.39	6.95	6.95	6.77	6.85	6.94	7.00	6.83	6.67
SD	0.04	0.20	0.08	0.28	0.34	0.34	0.07	0.08	0.17
VK %	0.60	2.90	1.08	4.12	4.91	4.92	1.05	1.10	2.52
SEM	0.02	0.08	0.04	0.11	0.14	0.15	0.04	0.04	0.10
Vgl. 1-s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.001$	$p < 0.005$

Tab. 12: Mittlere venöse pH-Werte bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

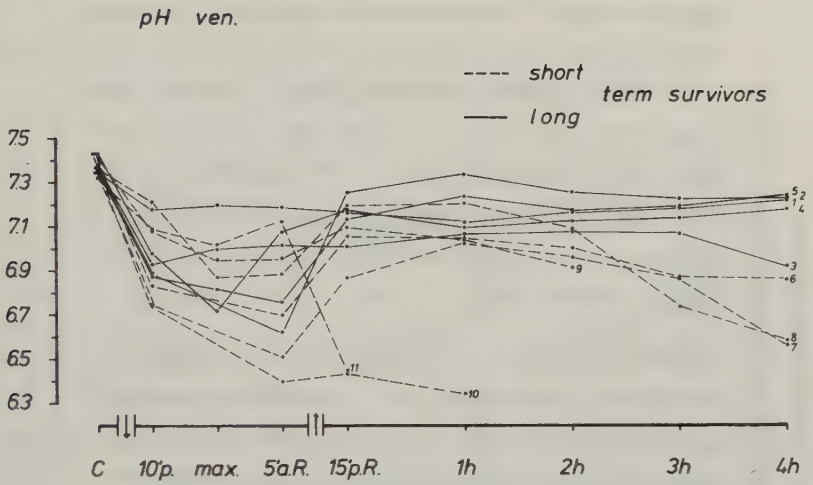


Abb. 13: Venöse pH-Werte bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

(p 0.001 - 0.0001). Nach Reinfusion des extrakorporalen Blutes in den Kreislauf beobachten wir ein Ansteigen des mittleren Hämatokrits auf 28, 31, 33 und 32. Die letzten drei Werte liegen über dem Ausgangsniveau, der Wert 2 Stunden nach Reinfusion ist sogar signifikant höher (p < 0.02). Am Ende der Beobachtungszeit tritt erneut eine geringe Hämodilution ein, was der mittlere Hämatokrit von 27 anzeigt.

Betrachtet man die Abb. 14, in der die 6 kürzer überlebenden Hundewelpen den 5 länger überlebenden gegenübergestellt sind, so fallen deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen auf. Der mittlere Ausgangshämatokrit bei den kürzer überlebenden Tieren liegt deutlich unter dem der Langzeitüberleber. Dieses Verhalten zeigt sich auch in der normovolämischen Schockphase.

10. Plasma-Glucose

Die mittlere Glucosekonzentration in der Kontrollperiode liegt bei 162.5 mg/100 ml ($\pm$ 9.02 mMol/l) (Tab. 14). Unmittelbar nach Blutentzug erfolgt der stärkste Anstieg (um den Faktor 2.5) auf 408.2 mg/100 ml ($\pm$ 22.66 mMol/l). Dieser Wert liegt statistisch hochsignifikant über dem Ausgangswert. Im weiteren Verlauf fallen die Glucosekonzentrationen

	C	10' p. ♂	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	29.4	22.4	20.4	23.3	27.9	30.8	33.1	31.5	27.0
SD	3.4	2.7	2.1	1.2	5.6	4.4	2.8	4.0	8.1
VK %	11.7	12.0	10.5	5.1	20.2	14.3	8.5	12.7	30.2
SEM	1.0	0.8	0.8	0.4	1.7	1.4	0.9	1.4	2.9
Vgl. sum G-Wert		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.001$	n. s.	n. s.	$p < 0.02$	n. s.	n. s.
n (1)	5	5	4	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	31.0	22.6	21.0	23.2	29.2	31.8	33.4	33.2	31.6
SD	1.6	2.1	2.6	1.3	3.0	3.1	2.1	2.9	3.5
VK %	5.1	9.2	12.3	5.6	10.4	9.8	6.2	8.6	11.1
SEM	0.7	0.9	1.3	0.6	1.4	1.4	0.9	1.3	1.6
n (a)	6	6	3	6	6	5	4	3	3
$\bar{x}$	28.0	22.2	19.7	23.3	26.8	29.8	32.8	28.7	19.3
SD	4.1	3.3	1.5	1.2	7.3	5.6	3.9	4.5	8.1
VK %	14.6	14.9	7.8	5.2	27.1	18.9	11.8	15.7	42.1
SEM	1.7	1.4	0.9	0.5	3.0	2.5	1.9	2.6	4.7
Vgl. l-s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 13: Mittlerer Hämatokrit bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock mit Vergleich zwischen den 5 länger und den 6 kürzer überlebenden Tieren

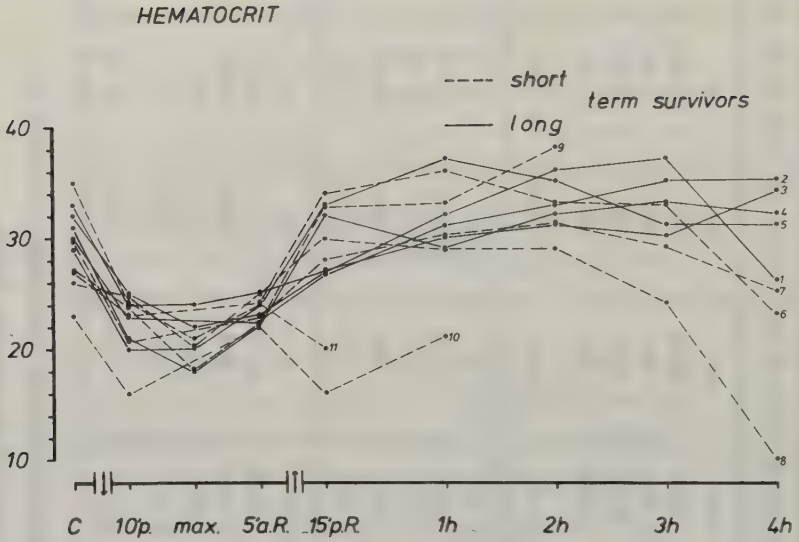


Abb. 14: Hämatokrit-Werte bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

kontinuierlich wieder ab, wobei sie noch bis 1 Stunde nach Reinfusion signifikant bis hochsignifikant über den Ausgangswert liegen ($p < 0.05 - 0.01$). Die 3 und 4 Stunden-Werte liegen mit 104.3 mg/100 ml (± 5.79 mMol/l) und 108.3 mg/100 ml (± 6.01 mMol/l) unter dem Ausgangsniveau; dabei ist der Unterschied 3 Stunden nach Reinfusion hochsignifikant ($p < 0.002$).

Wie Abb. 15 zeigt, läßt sich bei den Plasmaglucose-spiegeln kein Unterschied zwischen den länger und kürzer überlebenden Hundewelpen erkennen.

	C	10' p. ø	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	6
$\bar{x}$	162.5	408.2	305.6	279.5	270.4	232.1	205.9	104.3	108.3
SD	57.3	112.5	137.9	105.3	113.4	94.5	118.1	38.9	81.2
VK %	35.2	27.6	45.1	37.7	42.0	40.7	57.4	37.4	74.9
SEM	17.3	33.9	52.1	31.7	34.2	29.9	39.4	13.8	33.1
Vgl. sum G-Vert		$p < 0.00005$	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.02$	$p < 0.05$	n. s.	$p < 0.002$	n. s.

Tab. 14: Mittlere Plasmaplucosekonzentrationen bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen

Schock

PLASMA GLUCOSE

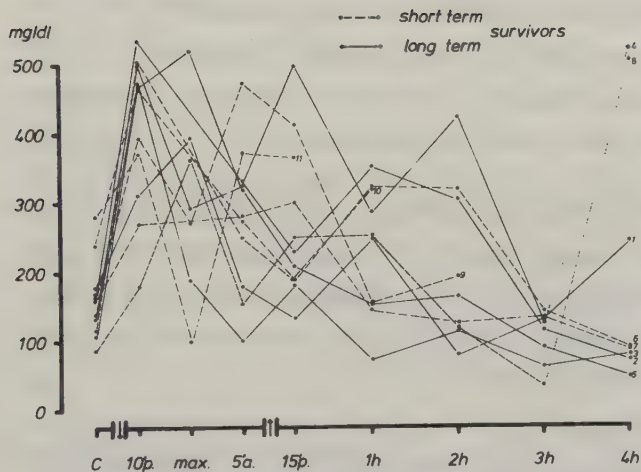


Abb. 15: Plasma-Glucosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

D. DISKUSSION

1. Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

Bei der Suche nach vergleichbaren Ergebnissen in der Literatur ergaben sich - vor allem die Steroidhormone betreffend - verschiedene Probleme.

1.1 Unterschiedliche Herkunft des Untersuchungsmaterials

Um Aussagen über die Nebennierenrindenfunktion unter physiologischen oder pathophysiologischen Bedingungen machen zu können, bieten sich verschiedene Möglichkeiten an:

- Die Messung von Steroidhormonkonzentrationen in Nebennierenrindenextrakten ist nur in vitro nach aufwendigen Extraktionsschritten möglich und somit für Routinebestimmungen unbrauchbar.
- Sehr aussagekräftig ist die Bestimmung von Steroidsekretionsraten direkt im Nebennierenvenenblut, weil dadurch Änderungen der Steroidproduktion sehr schnell erfaßt werden. Schwierigkeiten bereitet hierbei allerdings die aufwendige Präparation, so daß diese Art der Hormongewinnung nur im Tierversuch praktikabel erscheint.
- Die Bestimmung von Steroidexkretionsraten im Sammelurin bietet gegenüber nur punktuellen Einzelbestimmungen im Blut den Vorteil, daß integrierte Werte Aussagen über die Quantität der Hormonpro-

duktion für einen längeren Zeitraum erlauben, vorausgesetzt, daß Leber- und Nierenfunktion intakt sind. Kurzzeitige Schwankungen der Steroidproduktion können auf diese Weise nicht erfaßt werden.

- Bestimmt man Plasmasteroidkonzentrationen im zentralvenösen oder peripheren Blut, so lassen sich bei Einhaltung standardisierter Abnahmebedingungen aus den aktuellen Hormonspiegeln Aufschlüsse über die Nebennierenrindenfunktion ableiten. Bei genügend häufigen Probenentnahmen kann man auch kurzfristige Änderungen der Hormonausschüttung erkennen.

1.2 Unterschiedliche Meßtechnik

- Auch heute wird vielfach noch zur groben Orientierung über die Nebennierenrindenfunktion die Bestimmung von Steroidhormongruppen wie z. B. 17-Hydroxycorticosteroide und 17-Ketosteroide durchgeführt.
- Eine andere Möglichkeit bietet die Messung von einzelnen Metaboliten des Steroidstoffwechsels wie z. B. Tetrahydroaldosteron, das vorzugsweise aus dem Urin gewonnen wird.
- Auf die Vorteile, die Plasmakonzentrationen einzelner Steroidhormone zu bestimmen, wurde bereits hingewiesen. Hierfür stehen wiederum unterschiedlich spezifische und genaue Methoden wie Fluorimetrie,

Doppelisotopenmethode, Gaschromatografie und Radioimmunoassay mit oder ohne vorherige Chromatografie zur Verfügung.

Mit der hier beschriebenen Methode ist es möglich, aus einer geringen Plasmamenge (i. a. nur 100 μ l) durch Flüssigkeitssäulenchromatografie eine Reihe wichtiger Nebennierenrindenhormone aufzutrennen und mit einer spezifischen radioimmunologischen Bestimmungstechnik zu quantifizieren.

1.3 Speziesverschiedenheit

Die physiologische Bedeutung der einzelnen Hormone und deren Verteilungsmuster ist speziesabhängig. Beispielsweise sezernieren Vögel, Mäuse und Ratten mehr Corticosteron als Cortisol, während beim erwachsenen Menschen das Verhältnis der Cortisol- zu der Corticosteronsekretion etwa 7 : 1 beträgt. Beim ausgewachsenen Hund ist das Verhältnis annähernd ausgeglichen (20). Nach unseren Ergebnissen verhalten sich bei zwei bis drei Wochen alten Hundewelpen die Plasmaspiegel von Cortisol zu Corticosteron wie 2.8 : 1, die Abnahme dieser Proben erfolgte allerdings nach Vorbereitung der Tiere auf den Blutentzug.

1.4 Altersabhängigkeit

Die meisten Steroidhormone zeigen eine deutliche

Abhängigkeit ihrer Sekretionsrate vom Lebensalter. SOIC und KNORR (21) beobachteten, daß die Aldosteronexkretionsrate im Urin bezogen auf kg Körpergewicht beim Menschen im frühen Lebensalter höher ist. Auch NEW (22), BAYARD (23) und BEITINS (24) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. HOLLMANN (4) konnte zeigen, daß Hundesäuglinge einen signifikant höheren Plasmaaldosteronspiegel aufwiesen als ausgewachsene Hunde. FISCHER (25) beobachtete bei Hundewelpen einen höheren Corticosteronspiegel als bei ausgewachsenen Tieren, die Plasmacortisolkonzentration war bei den älteren Artgenossen doppelt so hoch.

1.5 Circadiane Rhythmik und Lageabhängigkeit

Die Höhe der Sekretionsrate und des Plasmaspiegels von Nebennierenrindensteroiden hängt in erheblichem Maße - gesteuert vom Hypothalamus und von der Hypophyse - von der Tageszeit ab (26, 27, 28). Das Maximum der Sekretion liegt im allgemeinen zwischen 4⁰⁰ und 8⁰⁰ h morgens. Insbesondere das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem ist außerdem deutlich von der jeweiligen Körperlage des Individuums abhängig (26, 27). Bei einem Wechsel von der horizontalen zur vertikalen Körperlage kommt es, ausgelöst durch die vermehrte Stimulation von Volumenrezeptoren, zu einer gesteigerten Renin- und damit Angiotensin-

und Aldosteronfreisetzung.

Bei allen Bestimmungen von Corticosteroidkonzentrationen im Plasma sollten daher diese Einflußgrößen entweder konstant gehalten werden oder aber in ihrem Ausmaß hinreichend bekannt sein.

In dieser Arbeit wurden zum Vergleich nur Daten herangezogen, die unter annähernd denselben Bedingungen ebenfalls bei Hundewelpen gemessen wurden.

Die von HOLLMANN ⁽⁴⁾ angegebenen und von SOLC gaschromatographisch gemessenen Ausgangswerte für Plasmaaldosteron bei fünf 2 - 3 Wochen alten Hundewelpen lagen im Mittel bei 0.942 ± 0.353 (SD) ng/ml.

FISCHER ⁽²⁵⁾ fand bei sechs Hundewelpen vergleichbaren Alters mit einer fluorimetrischen Bestimmungsmethode einen mittleren Ausgangswert für Plasmacortisol von 53 ± 33 (SD) ng/ml, für Plasmacorticosteron 21 ± 11 (SD) ng/ml.

Diese Meßwerte stimmen gut mit den hier ermittelten überein, wie die Tab. 15 zeigt. In ihr sind außerdem Vergleichswerte für die übrigen hier gemessenen Parameter aufgeführt. Sie weichen ebenfalls höchstens geringfügig von den eigenen Meßwerten ab.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß der Begriff Ausgangswert (= Kontrollwert) nicht identisch mit den sogenannten Normalwerten ist. Dem

	Hollmann (4)	Fischer (25)	Pertsborn (29)	Eigene Ergebnisse
Plasma-Aldosteron (ng/ml)	0.942			0.55
Plasma-Cortisol (ng/ml)		53.0		68.0
Plasma-Corticosteron (ng/ml)		21.0		24.2
Plasma-Natrium (mval/l)	138		135	135
Intraerythrocytäres Natrium (mval/l)			101	110
Plasma-Kalium (mval/l)	3.8		3.8	3.8
Intraerythrocytäres Kalium (mval/l)			18.3	20.0
pH-arteriell	7.40			7.41
pH-venös	7.34			7.38
Hämatokrit	26			29
Plasmaglucoose (mg/100 ml)	122			163

Tab. 15: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Werten aus der Literatur

Zeitpunkt, zu dem die Ausgangswerte abgenommen wurden, gingen verschiedene Manipulationen am Versuchstier unmittelbar voraus. Dazu gehörten die Trennung des Hundewelpen vom Muttertier, die im allgemeinen ca. $1/2 - 1$ Stunde vor Abnahme des Kontrollwerts erfolgte, die Narkoseeinleitung und Intubation, das Legen von Venen- und Arterienkathetern, die Blasen-katheterisierung und das Einstecken von Nadelelektroden zur Ekg-Registrierung. Derartige Eingriffe sind sicherlich nicht ohne Einfluß auf Endokrinium und gesamte Stoffwechsellage. JOHNSON (30) beobachtete, daß bei Versuchstieren, die bereits vor der Entblutung zu stark gestreßt wurden, die Kontrollwerte für Cortisol bereits so hoch waren, daß eine zusätzliche Ausschüttung durch den Blutentzug ausblieb oder allenfalls gering war. Bei unserem Experiment zeigte das Tier (Nr. 1) mit der niedrigsten Plasmacortisolaustragskonzentration den stärksten Anstieg (Faktor 8.1) unmittelbar nach Blutentzug, während das Tier (Nr. 3) mit dem höchsten Ausgangswert sogar einen geringen Abfall (Faktor 0.96) des Cortisolspiegels nach der Entblutung aufwies (siehe Abb. 5).

2. Verhalten der Nebennierenrindensteroid Aldosteron, Cortisol und Corticosteron im hämorrhagischen Schock

Im standardisierten hämorrhagischen Schock beobachten wir als Reaktion der Nebennierenrinde auf den akuten Blutentzug einen signifikanten Anstieg der Plasmaaldosteron- (Faktor 5.7), Cortisol- (Faktor 2.3) und Corticosteronkonzentrationen (Faktor 2.4). Dieser Anstieg ist tatsächlich noch höher, käme es nicht gleichzeitig zu einer Plasmaverdünnung durch Einstrom extravasaler Flüssigkeitsmengen, was man am Abfall des Hämatokrits (Faktor 1.3) erkennen kann (Abb. 5, 6, 7, 14). Während der gesamten oligämischen Schockphase und auch noch in der 4-stündigen Nachbeobachtungsphase liegen die Steroidwerte im Mittel über den entsprechenden Ausgangswerten. Unmittelbar nach Reinfusion des entzogenen Blutes kommt es zu einem vorübergehenden geringen Absinken der gemessenen Plasmasteroidkonzentrationen. Ursache dafür könnte ein gewisser Verdünnungseffekt durch das aus dem Blutreservoir reinfundierte Blut sein. Zum anderen verändern sich zu diesem Zeitpunkt auch die möglichen Stimuli für die Mineralocorticoidsekretion (Auffüllung des Volumens durch die Reinfusion des extrakorporalen Blutes mit zumindest vorübergehender Hebung des arteriellen und zentralvenösen Drucks ⁽⁴⁾, geringer Abfall des Plasmakaliums (Abb. 10), Anstieg des

Plasmanatriums (Abb. 8) und des pH (Abb. 12, 13) sowie ein Abfall der Plasmareninaktivität (Tab. 6)). Auffällig ist, daß als Antwort auf den akuten Blutentzug die Plasmaaldosteronkonzentrationen im Vergleich zum Plasmacortisol mehr als doppelt so stark ansteigen. Wahrscheinlich ist die Hämorrhagie für die Mineralocorticoidsekretion ein adäquater Stimulus als für die Glucocorticoidausschüttung. Jedoch könnten auch die oben erwähnten für das Versuchstier notwendigerweise mit mehr oder weniger Streß verbundenen, aber nicht vermeidbaren Maßnahmen bei der Versuchsvorbereitung Einflüsse auf die Cortisolausgangswerte nehmen und dadurch einen geringeren Anstieg vortäuschen.

Das Ansteigen von Gluco- und Mineralocorticoiden nach Blutentzug wird von zahlreichen Autoren bestätigt (z. B. 30 - 40).

Als Ursachen für die erhöhten Steroidspiegel kommen verschiedene Faktoren in Frage:

- In erster Linie ist die gesteigerte Sekretionsrate der Steroidhormone in der Nebennierenrinde für den raschen Anstieg verantwortlich (32).
- Während eines hämorrhagischen Schocks kommt es zu einer Minderdurchblutung der Leber, was mit einer Reduktion der metabolischen Steroidclearance verbunden ist (41 - 43).

- Die Ausscheidungsfunktion der Nieren ist im oligämischen Schockstadium erheblich eingeschränkt (44).

Die hier untersuchten Hundewelpen sind während der gesamten hypovolämischen Schockphase anurisch. In der normovolämischen Phase bleibt die Mehrzahl der Tiere anurisch, die übrigen Tiere sind erheblich oligurisch.

Im folgenden Abschnitt sollen Ursachen für die verstärkte Nebennierenrindenaktivität im Schock dargestellt werden.

2.1 Regulation der Cortisolsekretion

Die Homöostase eines Organismus wird durch eine ganze Reihe von Regelkreisen aufrechterhalten (45). Man unterscheidet dabei Regelkreise mit positivem und negativem Rückkopplungsmechanismus. Bei positiver Rückkopplung werden durch Veränderung eines Gliedes die nachgeordneten Glieder einer Kette jeweils gleichsinnig verstellt. Dieses System ist in der Natur selten verwirklicht. Zur Erhaltung eines stabilen Gleichgewichts sind vielmehr negative Rückkopplungsmechanismen notwendig. Das geradezu klassische Beispiel für einen solchen "negative feed-back" ist die physiologische Regulation der Cortisolsekretion-(Abb. 16).

Der Hypothalamus spielt dabei die Rolle eines Meß-

oder Rezeptororgans, das auf die Höhe des Blutcortisolspiegels als Meßgröße anspricht. Die Hypophyse hat die Aufgabe eines Stellmotors, die Nebennierenrinde ist das Stellglied. Der Hypothalamus wirkt durch die Ausschüttung von "corticotropin releasing factor" (CRF) positiv auf die Hypophyse, die wiederum durch Produktion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) positiv auf die Nebennierenrinde mit Induktion der Steroidbiosynthese regulierenden Enzyme wirkt. Ergebnis ist eine Stimulation der Cortisolproduktion. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels entscheidet über den weiteren Ablauf: je höher die Konzentration, desto geringer die Stimulation des Hypothalamus und damit der CRF-ausschüttung und umgekehrt. Tatsächlich aber unterliegt dieser hier ganz vereinfachend dargestellte Regelmechanismus zusätzlich den Einflüssen einer Reihe anderer Faktoren. So kann die Hypophyse gleichzeitig zum Meßorgan werden und direkt auf den Cortisolspiegel ansprechen. Zum anderen wirken neurale Überträgerstoffe, sog. Neurotransmitter, - von verschiedenen Teilen des Cerebrums ausgehend - genauso wie humorale Stoffe auf den Hypothalamus ein. Als Störgröße von ganz entscheidender Bedeutung gilt die Leber, die sowohl über den Abbau von Nebennierenrindensteroiden als auch über die Synthese von mehr oder weniger spezifischen hormonbindenden Plasmapro-

teinen in diesen Regelkreis eingreift (46).

Während eines akuten hämorrhagischen Schocks wird dieses System, das die basale Glucocorticoidsekretion sehr empfindlich regelt, massiv gestört. Hier findet sich kein einfacher Rückkopplungsmechanismus mehr, sondern fast ausschließlich eine Steuerung durch neurale und humorale Stimuli (48 - 53). Von Großhirnrinde und limbischem System ausgehende neurale Reize (der Nucleus amygdalae vermittelt Streßantworten durch Furcht und Angst, die Formatio reticularis durch Verletzung) stimulieren den Hypothalamus zur Abgabe von CRF und damit die ACTH-Sekretion der Hypophyse. ACTH ist der Hauptstimulus für die Glucocorticoidsekretion. Nach Zerstörung der Eminentia mediana ist zwar eine basale Glucocorticoidbildung erhalten, eine streßbedingte Steigerung der Sekretion bleibt jedoch aus (47). Auf die Freisetzung von CRF haben nicht nur neurale Stimuli, sondern auch humorale Faktoren Einfluß. Im Schock durch Blutentzug kommt es, bei jungen Individuen besonders ausgeprägt, zu einer starken Stimulation des sympathiko-adrenergen Systems mit Ausschüttung von Katecholaminen (4). Dieses möglicherweise an der ACTH-Regulation beteiligte System kann durch Sympatholytika oder Adrenolytika gedämpft werden. Das im hämorrhagischen Schock in hohem Maße

freigesetzte Lysin-8-Vasopressin aktiviert ebenfalls die ACTH-Bildung (49).

Die Corticosteronsekretion unterliegt ähnlichen physiologischen und pathophysiologischen Regulationsmechanismen wie die Cortisolproduktion (54,55).

Inwieweit nun die vermehrte Glucocorticoidsekretion im hämorrhagischen Schock als eine sinnvolle Reaktion, als ein Adaptationsmechanismus des Organismus angesehen werden kann, soll im folgenden kurz untersucht werden. Dazu gehört auch die Frage, welche Wirkungen der Glucocorticoide das Schockgeschehen positiv beeinflussen könnten.

2.2 Einflüsse der Glucocorticoide auf die Widerstandsfähigkeit eines Organismus im hämorrhagischen Schock

2.2.1 Einfluß auf die Überlebenszeit

Sowohl adrenaletomierte als auch hypophysektomierte Hunde, die nur mit einer Glucocorticoid-erhaltungsdosis substituiert wurden, gingen in Streßsituationen zugrunde, die von intakten Tieren toleriert wurden (20). In zahlreichen Untersuchungen wurde die lebensverlängernde Wirkung von pharmakologischen Glucocorticoiddosen bei Mensch und Versuchstier im hämorrhagischen Schock

beschrieben (z. B. 56 - 61).

Welche Rolle die Glucocorticoide dabei im einzelnen spielen, ist bis heute noch nicht endgültig geklärt.

2.2.2 Einflüsse auf den Stoffwechsel

Im Laufe eines manifesten hämorrhagischen Schocks kommt es zu tiefgreifenden Veränderungen des gesamten Stoffwechsels, die im wesentlichen durch die inadäquate Gewebsdurchblutung und die damit verbundene Gewebshypoxie erklärt werden können. Hinweise auf massive zentrale Stoffwechselveränderungen lassen sich auch aus den in dieser Studie gewonnenen Daten erkennen. Dazu gehören der ausgeprägte Abfall des arteriellen und venösen pH (Abb. 12, 13), die Abnahme der Plasmanatrium- (Abb. 8) und der Anstieg der Plasmakaliumkonzentration (Abb. 10) mit gleichzeitigem Absinken des intraerythrozytären Kaliums (Abb. 11). Weiterhin beobachtet man einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und einen entsprechenden Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (4). Die Konzentrationen von Lactat, freien Fettsäuren, Ketonkörpern und Aminosäuren steigen ebenfalls an (53). SCHUMER (62) sieht die Hauptursache für alle diese Veränderungen in der Beeinträchtigung des oxydativen Energiestoffwechsels.

sels. RUTENBURG (63) fand das cyclische 3', 5'-Adenosinmonophosphat in der Leber von Tieren im hämorrhagischen Schock erniedrigt.

Tatsächlich konnte SCHUMER (64) 1970 bei einer Gruppe von 25 Patienten im hypovolämischen Schock, die auf eine Korrektur der Acidose durch alleinige Zufuhr von Natriumbikarbonat nicht angesprochen hatten, mit einer einzigen Dosis Dexamethason (1 mg/kg) die Plasmakonzentration von Lactat, Aminosäuren und Phosphationen normalisieren, auch das pH, pO_2 und pCO_2 kehrten schneller zur Norm zurück. Die Mortalität ließ sich dadurch von 80 % auf 60 % reduzieren.

Eine wesentliche metabolische Wirkung der Glucocorticoide ist die Stimulation der Gluconeogenese aus Aminosäuren, wodurch es nicht nur zu einem Anstieg der Blutglucosespiegel, sondern auch der Glykogenreserven der Leber auf Kosten des Muskelglykogens kommt. Die Glucoseverwertung in der Peripherie ist herabgesetzt (65).

Eine gesteigerte Gluconeogenese ist nur möglich durch die ausreichende Bereitstellung von Aminosäuren. Diese wird durch die katabole Wirkung des Cortisols auf Proteine begünstigt.

Cortisol bewirkt weiterhin eine Umverlagerung des Körperfettes, wie es beim Cushing-Syndrom in

Erscheinung tritt, eine Steigerung der Lipolyse mit einer Verlagerung von Lipiden aus der Peripherie in die Leber und schließlich einen Anstieg der freien Fettsäuren im Blut.

Insgesamt äußern sich die Glucocorticoidwirkungen auf den Stoffwechsel in Symptomen, die denen eines Diabetes mellitus entsprechen:

- Hyperglykämie und Glucosurie
- Acetonämie und Acidose
- vermehrte Proteolyse und Stickstoffausscheidung
- Hyperlipidämie

SCHUMER (62) führte die positive Wirkung der Glucocorticoide im Schock auf die Stimulation der Gluconeogenese zurück.

Auch die schnelle Bereitstellung von Energiereerven aus Proteolyse und Lipolyse könnte für diejenige Schockphase von Bedeutung sein, in denen sich die Glykogenvorräte erschöpfen und eine Hypoglykämie auftritt. Dies ist bei den hier untersuchten Tieren sicherlich während der normovolämischen Schockphase der Fall (Abb. 15).

2.2.3 Einflüsse auf das kardiovaskuläre System

Bei Zuständen der akuten oder chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es zu einer Verschlechterung der Herzleistung mit Abnahme des

Schlagvolumens, der Herzfrequenz, des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs im Herzmuskel. Diese Erscheinungen können durch Substitution von Glucocorticoiden beseitigt werden (z. B. 66 - 69). Wahrscheinlich beruht dieser Effekt zumindest teilweise auf einer Vergrößerung des Blutvolumens durch Natriumretention, also einer mineralocorticoiden Wirkungskomponente (70, 71). In klinischen Studien konnte nur bei einzelnen Patienten ein eigenständiger kardialer oder Blutdruckeffekt nachgewiesen werden, wenn man pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden verabreichte (72, 73).

Eine permissive Wirkung der Glucocorticoide auf den Pressoreffekt von Katecholaminen, wie sie von SPINK (74) gesehen wurde, konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden (z. B. 75). Eine blockierende Wirkung auf Alpha-Rezeptoren wurde von LILLEHEI (76) postuliert und später widerrufen. NAGY (77) beobachtete, daß bei Tieren im hypovolämischen Schock unter der Behandlung mit Corticosteroiden eine renale Vasodilatation eintrat und der arterielle Blutdruck besser als bei unbehandelten Tieren aufrechterhalten wurde.

2.2.4 Einflüsse auf die Membranstabilität

Durch Verletzung, Ischämie oder Endotoxinwirkung können aus Lysosomen eine Reihe von Hydrolasen freigesetzt werden, die ihrerseits durch Autolyse das Stoffwechselgeschehen im Schock zusätzlich negativ beeinflussen (z. B. 78 - 80). Wurden dagegen die Versuchstiere mit Corticosteroiden behandelt, wurden auf bisher noch nicht exakt geklärte Weise über eine Membranstabilisation weniger lysosomale Enzyme freigegeben (81).

Zerstörung von kapillären Basalmembranen und Endothelien im Schock führt zu einer Transsudation von Flüssigkeit und Ödembildung. Auch in unseren Versuchen konnte bei Obduktion der Hunde regelmäßig ein Pleuraerguß, Aszites und reichliche Flüssigkeitsmengen im hämorrhagisch infarzierten Magen-Darmbereich beobachtet werden. Endotoxine oder durch sie freigesetzte Substanzen (z. B. Bradykinin) werden für die Zerstörung der Kapillarendothelien verantwortlich gemacht (82). Corticosteroide konnten diese Läsionen verhindern (83). REINHOLD und FINE (84) fanden allerdings im hämorrhagischen Schock bei Hunden kein Endotoxin. Das bei Rhesusaffen während eines hämorrhagischen Schocks fortschreitende Sludge-Phänomen der roten Blutkörperchen, die Abnahme der Blutströmung und

die verminderte Ansprechbarkeit auf Katecholamine ließ sich durch Gabe von Dexamethason beseitigen (62).

2.2.5 Einfluß auf toxische Substanzen

MILLS (85) konnte zeigen, daß durch Corticosteroide die Toxizität von Endotoxinen im septischen Schock vermindert wird, SCHUMER (86) gelang der Nachweis, daß Dexamethason mit Endotoxin eine physikalische Verbindung eingehen kann und dadurch entgiftend wirkt.

Wenngleich der physiologische Anstieg der Glucocorticoide im hämorrhagischen Schock für das Überleben der Individuen notwendig ist, weiß man bisher nichts sicheres über die dafür verantwortlichen Wirkungsmechanismen. Bei der den Glucocorticoiden zugeschriebenen lebenserhaltenden Wirkung in akuten Stressituationen spielen sicherlich auch die metabolischen Effekte sowie die mineralocorticoiden Restaktivitäten von Cortisol und Corticosteron eine ganz entscheidende Rolle.

2.3 Regulation der Aldosteronsekretion

Die Regulation der Aldosteronsekretion erfolgt unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im wesentlichen über das Renin-Angiotensin-System,

die Elektrolyte Natrium und Kalium sowie das ACTH (z. B. 53, 87, 88, 89) (Abb. 17). Im hämorrhagischen Schock liefern Niere und Nebenniere unabhängige Beiträge zur Aldosteronbildung.

2.3.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Einer der wichtigsten Stimuli für die Aldosteronsekretion ist das Renin-Angiotensin-System. Renin wird in den granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates produziert. Es bewirkt die Bildung von Angiotensin I aus dem in der Leber gebildeten α_2 -Globulin Angiotensinogen. Angiotensin I wird durch das "converting enzyme" in Angiotensin II überführt.

Angiotensininfusionen führen beim Menschen (90) und Hund (91) zu einem Anstieg des Plasmaaldosterons, während Corticosteron und Cortisol nicht ansteigen (92). Die Aldosteronsekretion ist beim Hund nach Nephrektomie deutlich erniedrigt (87). Die Reninausschüttung wird über Druck- und Volumenrezeptoren im Bereich des juxtaglomerulären Apparates gesteuert. Eine Reduktion des renalen arteriellen Perfusionsdruckes oder des renalen Blutflusses hat einen Anstieg des Plasma-Renins zur Folge (93, 94). DAVIS (95) räumte Volumenrezeptoren im rechten Vorhof des Herzens eine primäre Rolle bei der Regulation der Renin-

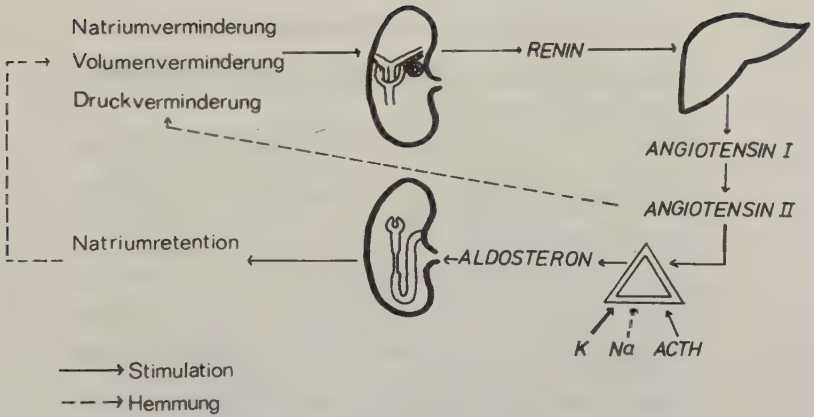


Abb. 17: Regulation der Aldosteronsekretion (mod. nach
SIEGENTHALER (53))

Aldosteron-Sekretion ein. HOLLMANN (4) konnte in unserem Schockmodell einen Abfall des zentralen Venendrucks beobachten.

Daneben haben Elektrolytveränderungen Einfluß auf die Reninregulation, insbesondere führt eine Natriumverarmung im Plasma zu einer Stimulation der Reninsekretion (96).

BUNAG (97) beobachtete im hämorrhagischen Schock eine positive Korrelation zwischen Pulsrate und Reninausschüttung.

Die vermehrte ACTH-Produktion nach Blutentzug, auf die auch in der vorliegenden Arbeit aus dem Ansteigen der Glucocorticoide geschlossen werden kann, führt ebenfalls zu einer Stimulation sowohl des Renin-Angiotensin-Systems (98) als auch direkt der Aldosteronproduktion (99, 100). Der ebenfalls beobachtete Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen (Abb. 10) stimuliert zwar einerseits die Aldosteronbildung (89), beeinflusst aber andererseits die Reninsekretion negativ (101, 102).

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen einen signifikanten Anstieg der Plasmareninaktivität in der oligämischen Phase des hämorrhagischen Schocks, die mit Hypotonie, Hypovolämie und Hyponatriämie verbunden ist (Tab. 6, Abb. 8). In der normovolämischen Schockphase beobachten wir einen allmählichen Abfall der Plasmareninaktivität, deren Ursa-

chen in der Auffüllung des Blutvolumens und der damit verbundenen Besserung der Blutdruckwerte, in der Normalisierung der Plasmanatriumkonzentration und im weiteren Abfall der Plasmakaliumkonzentration zu suchen sind (Abb. 8, 10).

2.3.2 Elektrolyte und Wasserstoffionenkonzentration

Hyponatriämie führt zu einer Steigerung, Hypernatriämie dagegen zu einer Hemmung der Reninsekretion (96, 102). Daneben beeinflussen Natriumionen aber auch direkt die Aldosteronproduktion. Natriumrestriktion führt wahrscheinlich zu einer Induktion von Enzymen, die Corticosteron in 18-Hydroxycorticosteron und dieses in Aldosteron umwandeln (89, 103). Vielleicht kann dieser Mechanismus den bei unseren Schockversuchen beobachteten Befund erklären, daß nämlich die Corticosteronplasmaspiegel im Verlauf des hämorrhagischen Schocks wesentlich weniger ansteigen als die Aldosteronspiegel.

Die Wirkungen von ACTH und Angiotensin II auf die Aldosteronproduktion können durch Natriumentzug verstärkt werden (104).

Wesentlich stärker beeinflussen die Kaliumkonzentrationen im Plasma die Aldosteronsekretion (105).

Ein Anstieg der Kaliumkonzentration um nur 1.3 mval/l bei gleichbleibendem Natriumspiegel führte

bei hypophysektomierten Hunden zu einem deutlichen Anstieg der Aldosteronsekretion (106).

Plasmacorticosteron und -cortisol sind davon nicht betroffen (107). Eine gleichzeitige Verminderung des Plasmanatriums potenziert dabei die sekretionsfördernde Wirkung von Kaliumionen auf das Aldosteron (108).

Schließlich fördern auch andere Alkalimetalle wie Rubidium, Cäsium sowie auch Ammoniumionen die Aldosteronsynthese in vitro (89). KOCZOREK (109) beobachtete bei gesunden Probanden nach Ammoniumchloridinfusion einen signifikanten Anstieg der Aldosteronexkretion.

In der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, daß es im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundewelpen zu einem starken Anstieg der Plasmakaliumkonzentrationen (Abb. 10) mit gleichzeitigem Abfall des Plasmanatriums (Abb. 8) kommt. Dies wird auch deutlich am Natrium/Kalium-Quotienten (Tab. 16, Abb. 18), der im Verlauf der Hypovolämie auf fast die Hälfte des Ausgangswertes abfällt.

Setzt man die mittleren Plasmakaliumkonzentrationen und die mittleren Plasmaaldosteronspiegel miteinander in Beziehung (Abb. 19), so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0.74. Diese

Beziehung ist statistisch signifikant ($p < 0.05$). Zwischen den mittleren Aldosteronkonzentrationen und den Na^+/K^+ -Quotienten im Plasma (Abb. 20) findet man dagegen eine signifikante negative Korrelation ($r = - 0.70$; $p < 0.05$).

Die stark ausgeprägte Acidose im hypovolämischen Schock könnte ebenfalls zur Stimulation der Aldosteronsekretion beitragen. Der Korrelationskoeffizient zwischen den mittleren venösen pH-Werten und den mittleren Plasmaaldosteronkonzentrationen beträgt $- 0.61$ ($p < 0.05$) (Abb. 21).

Dagegen besteht zwischen den mittleren Plasma-reninaktivitäten und den entsprechenden Aldosteronkonzentrationen nur eine geringe Beziehung (Abb. 22) ($r = 0.1$), da aus den oben genannten Gründen die Reninwerte in der normovolämischen Schockphase wieder abfallen (Abb. 7a), während die Plasmaaldosteronspiegel in dieser Phase nochmals ansteigen (Abb. 7). Die Aldosteronspiegel steigen dabei insbesondere bei den Tieren stark an, die zu gleicher Zeit eine extreme Hyperkaliämie und eine ausgeprägte Acidose aufweisen (Abb. 10, 13). Teilt man die Tiere in länger und kürzer überlebende auf, so ergeben sich noch wesentlich deutlichere Korrelationen zwischen den jeweiligen mittleren Plasmaaldosteronkonzentrationen und den mittleren Plasmakaliumkonzentrationen ($r_1 =$

	C	10' p. ø	max.	5' a. R.	15' p. R.	1 h p. R.	2 h p. R.	3 h p. R.	4 h p. R.
n	11	11	7	11	11	10	9	8	8
$\bar{x}$	35.9	21.3	21.9	20.9	28.5	27.1	27.7	25.0	25.4
SD	7.7	4.3	3.0	5.1	7.5	8.2	6.2	5.9	7.0
VK %	21.6	20.0	13.8	24.5	26.3	30.2	22.4	23.5	27.5
SEM	2.3	1.3	1.1	1.5	2.3	2.6	2.1	2.1	2.5
Vgl. sum C-Wert		$p < 0.0001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.05$	n. s.	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

Tab. 16: Mittlere Plasma-Natrium/Kalium-Quotienten bei 11 Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen

Schock

NA⁺/K⁺ RATIO

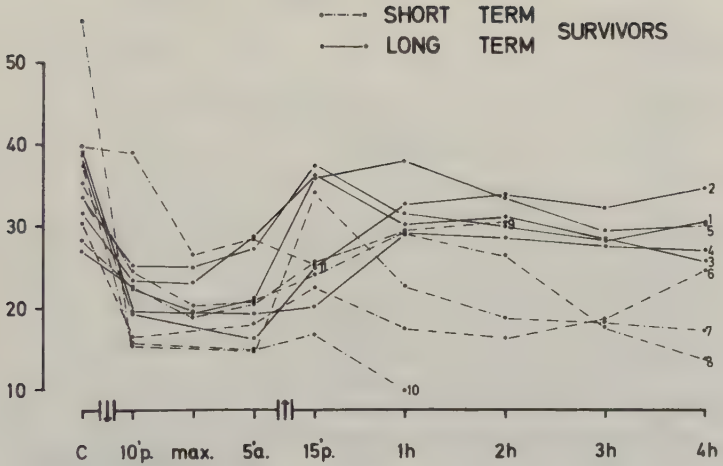


Abb. 18: Natrium/Kalium-Quotienten bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

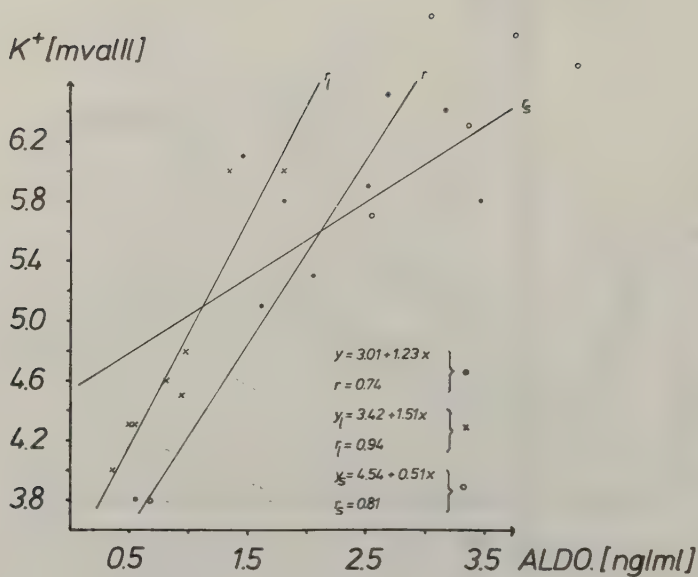


Abb. 19: Korrelation zwischen den mittleren Plasmaaldosteron- und den mittleren Plasmakaliumkonzentrationen im Verlaufe eines standardisierten hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen

- = alle 11 Tiere
- × = die 5 länger überlebenden Tiere
- = die 6 kürzer überlebenden Tiere

0.94, $p < 0.001$; $r_s = 0.81$, $p < 0.01$) bzw. der Aldosteronkonzentrationen und den mittleren venösen pH-Werten ($r_1 = -0.87$, $p < 0.001$; $r_s = -0.64$, $p < 0.05$).

2.3.3 ACTH

Das adrenocorticotrope Hormon der Hypophyse ist in erster Linie ein Stimulus für die Glucocorticoidsekretion, daneben hat es aber auch auf die Aldosteronbildung Einfluß (110). Hypophysektomierte Ratten zeigten ein verringertes Stimulationsvermögen der Aldosteronproduktion (104, 111). GANONG (87) fand, daß die Verabreichung von ACTH bei Hunden deutlich die Aldosteronsekretion steigert.

2.3.4 Katecholamine und Serotonin

Während eines akuten hämorrhagischen Schocks kommt es besonders bei jungen Hunden zu einer maximalen Ausschüttung der im Nebennierenmark produzierten Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin (4). Diese Substanzen haben auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einen direkten als auch durch Vasokonstriktion einen indirekten stimulierenden Effekt (112).

Auch anderen gefäßaktiven biogenen Aminen wie z. B. dem Serotonin wird eine fördernde Wirkung

auf die Aldosteronproduktion zugeschrieben (89).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Vielzahl von Faktoren für den beobachteten Aldosteronanstieg im hämorrhagischen Schock verantwortlich gemacht werden können. Noch offen ist dabei die Frage, welchen Stellenwert in diesem System die einzelnen auslösenden Stimuli einnehmen. Ebenso herrscht über das genaue Zusammenspiel von Hypophyse, Niere und Nebennierenrinde bei der Regulation der Aldosteronsekretion noch Unklarheit, besonders wenn es sich um relativ komplexe pathophysiologische Modelle, wie das in der vorliegenden Arbeit untersuchte, handelt.

Im nächsten Abschnitt soll versucht werden, die mögliche Bedeutung des Aldosteronanstiegs im hämorrhagischen Schock für den Organismus zu erläutern.

2.4 Einflüsse der Minerlocorticoide auf die Widerstandsfähigkeit des Organismus im hämorrhagischen Schock

2.4.1 Einflüsse auf den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt

Die Wirkungen des Aldosterons sind trotz umfangreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen noch nicht bis ins letzte aufgeklärt.

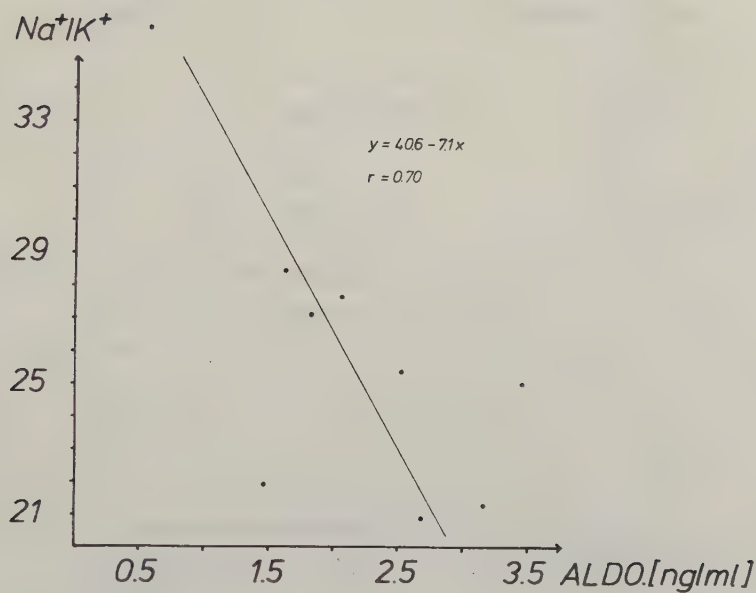


Abb. 20: Korrelation zwischen den mittleren Plasmaaldosteronkonzentrationen und den mittleren Na^+/K^+ -Quotienten im Plasma im Verlaufe eines standardisierten hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen

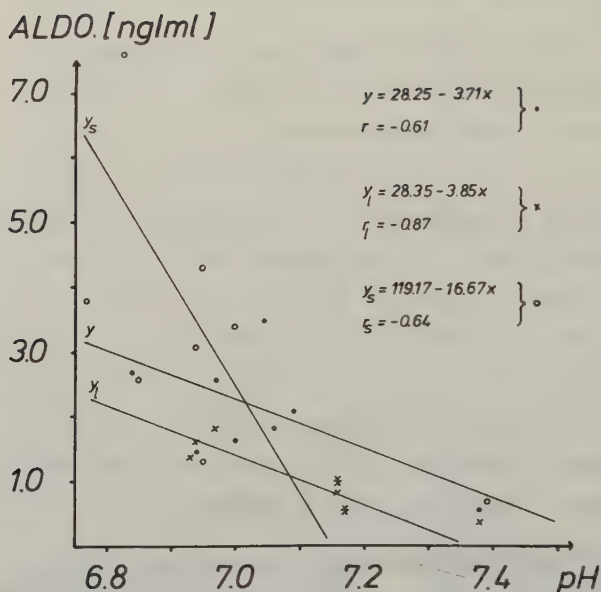


Abb. 21: Korrelation zwischen den mittleren pH-Werten und den mittleren Plasmaaldosteronkonzentrationen im Verlaufe eines standardisierten hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen

• = alle 11 Tiere

x = die 5 länger überlebenden Tiere

• = die 6 kürzer überlebenden Tiere

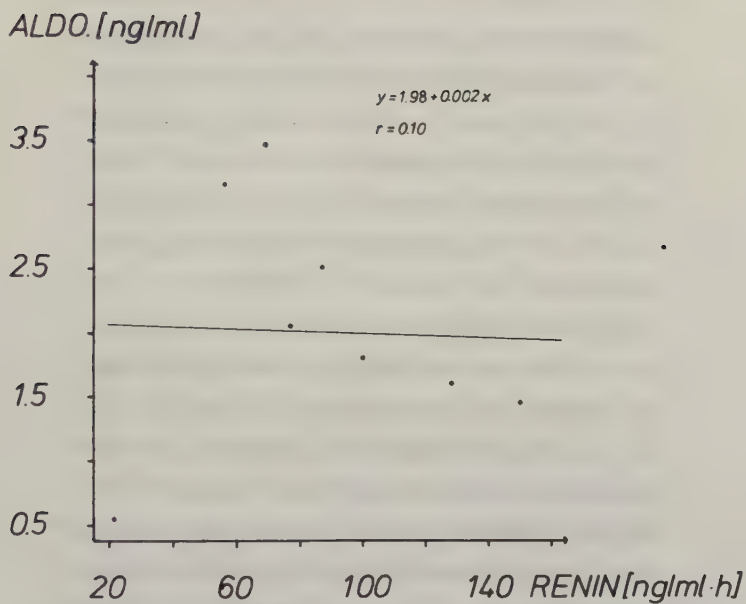


Abb. 22: Korrelation zwischen der mittleren Plasmareninaktivität und der mittleren Plasmaaldosteronkonzentration im Verlaufe eines standardisierten hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen

Aus Zuständen, bei denen eine Über- oder Unterproduktion dieses Hormons vorliegt, lassen sich aber bereits einige wesentliche Effekte ableiten. Folgen einer vermehrten Aldosteronproduktion wie wir sie klassisch beim primären Hyperaldosteronismus, dem sogenannten Conn-Syndrom, sehen, sind: Hypernatriämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie und Alkalose (113, 114).

Zustände von Hypoaldosteronismus (z. B. die generalisierte Nebennierenrindeninsuffizienz oder der primäre isolierte Hypoaldosteronismus) gehen einher mit Hyponatriämie, Hypovolämie, Hyperkaliämie, Hyperchlorämie und Acidose (113).

Wie man heute weiß, erhöht Aldosteron durch direkten Angriff am Nierentubulus die Natrium-Reabsorptionsrate im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoffionen, zum Teil auch gegen Magnesiumionen (z. B. 109, 115 - 117). Durch aktive Transportvorgänge vermag Aldosteron die Natriumabscheidung am proximalen und distalen Tubulus sowie an den Sammelrohren der Niere zu vermindern. Dasselbe gilt an anderen elektrolytaktiven Grenzflächen wie in Speichel- und Schweißdrüsen, in der Harnblase sowie in den exokrinen Drüsen des gesamten Magendarmtraktes (118). Der Natrium/Kalium-Quotient im Stuhl ist so charakteristisch, daß er früher als Test für die Aldosteronaktivi-

tät diene.

Gleichzeitig gehen mit diesen aktiven Natriumtransportvorgängen passive Flüssigkeitsbewegungen einher.

Wie LOSERT ⁽¹¹⁸⁾ beobachtete, nimmt nach Adrenalektomie die extrazelluläre Natriumkonzentration ab, gleichzeitig steigt der Natriumgehalt in den Erythrozyten und im Lebergewebe an. Appliziert man Aldosteron, kommt es intraerythrozytär, in der Leber, in Herz- und Skelettmuskulatur zu einem Abfall, extrazellulär dagegen zu einem Anstieg der Natriumkonzentrationen.

Die extrazelluläre Kaliumkonzentration steigt nach Adrenalektomie an, was durch Aldosterongabe verhindert werden kann. Die durch Zufuhr von Aldosteron bedingte Abnahme des intrazellulären Natriums ist von einem Anstieg des zellulären Kaliums begleitet. Diese Elektrolytverschiebung ist in Erythrozyten und Leberzellen wesentlich deutlicher ausgeprägt als in Herz- und Skelettmuskulatur.

Die beschriebenen Aldosteronwirkungen sind möglicherweise geeignet, der beobachteten Entgleisung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts im hämorrhagischen Schock (Hyponatriämie, Hyperkaliämie mit Abfall des intrazellulären Kaliums,

Hypovolämie und Acidose) entgegenzuwirken. Insofern könnte die starke Stimulation der Aldosteronsekretion als sinnvolle Reaktion zur Aufrechterhaltung und Korrektur der Homöostase betrachtet werden. Unterstrichen wird dies durch die hier gemachte Beobachtung, daß diejenigen Hundewelpen, deren Schock - gemessen am Ausmaß von Hyperkaliämie, Acidose und Mortalität - stärker ausgeprägt ist, auch wesentlich mehr Aldosteron produzieren (Abb. 7, 10, 13, 19, 21).

Allerdings wird der tatsächliche Wirkungseffekt des Aldosterons durch die im Schock stark gestörte Nierenfunktion erheblich beeinträchtigt. Eine normal funktionierende Niere ist wesentliche Voraussetzung für das feine Zusammenspiel von physikalischen und humoralen Faktoren bei der Aufrechterhaltung der Elektrolyt- und Säure-Basen-Homöostase (102).

2.4.2 Einflüsse auf das kardiovaskuläre System

Abgesehen von seiner positiven Wirkung auf die Wiederherstellung von gestörten Natrium-Kalium-Gleichgewichten und damit verbundenen Flüssigkeitsverteilungen, werden dem Aldosteron noch eine Reihe anderer Wirkungen zugeschrieben. KLEIN und HENK (119) beschrieben, daß intravenös verabreichtes Aldosteron ein erniedrigtes Schlag-

volumen innerhalb von fünf Minuten erhöhen kann. Außerdem wirkt es am hypodynamischen Herzen deutlich positiv inotrop (67, 120 - 123).

Aldosteron zeigte nach Befunden von TABACS (124) keine oder nur minimale Effekte auf normale Blutdruckwerte, konnte aber niedrige Blutdruckausgangswerte signifikant erhöhen. Weiterhin ist Aldosteron in der Lage, die Pressoreffekte von Noradrenalin (125, 126) und Angiotensin II (127) deutlich zu verbessern.

BEIN (127a) beobachtete, daß Aldosteron bei Katzen im Endotoxinschock die Blutdruckreaktion auf Adrenalin wieder normalisieren konnte und dadurch die Tiere vor dem Tod schützte. Dagegen fanden VAUGHN und Mitarbeiter (128) bei Hunden im Endotoxinschock durch Aldosterongabe (0.05 mg/kg) einen Abfall des arteriellen Blutdrucks mit Verminderung der Nieren- und Mesenterialdurchblutung. Gleichzeitig war damit eine Zunahme der metabolischen und respiratorischen Acidose, der Serumkalium- und der Serumlactatkonzentrationen verbunden.

ZAPATA-ORTIZ (129) und auch unsere Arbeitsgruppe (130) sahen einen signifikanten Anstieg der arteriellen Blutdruckwerte bei Hunden im hämorrhagischen Schock nach hohen Aldosterongaben.

2.4.3 Einflüsse bei toxischen Veränderungen

Für die Pathogenese des Schockgeschehens gleich welcher Art wird zumindest in späteren Stadien den morphologischen Veränderungen im Intestinaltrakt und der Wirkung von Endotoxinen eine große Bedeutung beigemessen (z. B. 131, 132).

SELYE (133) ist der Ansicht, daß Aldosteron durch seine antitoxischen (134 - 137) und syntoxischen Eigenschaften (133) den durch Endotoxine hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen entgegenwirkt. Über den positiven Effekt von Aldosteron beim therapeutischen Einsatz im Endotoxinschock liegen zahlreiche Untersuchungen vor (127, 134 - 136, 138).

2.4.4 Einfluß auf die Überlebenszeit

Verschiedene Autoren (57, 58, 129, 139, 140), auch unsere Arbeitsgruppe (130) berichteten über den therapeutischen Einsatz von Aldosteron in unterschiedlicher Dosierung beim hämorrhagischen Schock. In den meisten Untersuchungen ergab sich als augenfälligster Effekt eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten und Steigerung der Überlebensquoten. Die in unserer Arbeitsgruppe gemessenen übrigen Parameter des zum Teil erheblich gestörten Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts zeigten unter Aldosterontherapie im Ver-

gleich zur Kontrollgruppe eher eine Tendenz zur Normalisierung: die Stoffwechselentgleisung bei den behandelten Hundewelpen war nicht so ausgeprägt wie bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Das wichtigste Mineralocorticoid der Nebennierenrinde, das Aldosteron, erscheint durch seine bekannten Wirkungsmechanismen geradezu prädestiniert, die im hypovolämischen Schock gestörte Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Balance sowie die hämodynamischen Veränderungen wieder auszugleichen. Die Mehrzahl der Untersuchungen läßt den exzessiven Anstieg des Aldosterons im hämorrhagischen Schock als sinnvoll erscheinen und rechtfertigt auch seinen therapeutischen Einsatz, vor allem im Hinblick auf seine deutliche lebensverlängernde Wirkung.

3. Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts, der Elektrolyte und der Plasma-Glucosekonzentrationen im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundewelpen

3.1 Wasserstoffionenkonzentration

Nach unseren Beobachtungen kommt es während eines hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen zu einem raschen und signifikanten Abfall des arteriellen und venösen pH (Abb. 12, 13). Dieser Befund steht

in Übereinstimmung mit den unter ähnlichen Bedingungen gefundenen Ergebnissen von KIRCHHEIM und BAUBKUS (141) sowie von DRÜNER und HOLLMANN (4, 142). Bereits HENDERSON (143) und CANNON (144) beschrieben eine Abnahme des venösen pH, der Bikarbonatkonzentration und des partiellen CO_2 -Drucks im Schock. Als Ursache für diese metabolische Acidose kommen verschiedene Faktoren in Frage:

- Aus der im hämorrhagischen Schock verminderten Gewebserfusion resultiert eine Gewebshypoxie mit einer Störung des oxydativen energieliefernden Stoffwechsels, deren Folge eine gesteigerte anaerobe Glykolyse mit Akkumulation von intra- und extrazellulären Lactat- und Wasserstoffionen ist (z. B. 145 - 147). Diese Lactatacidose gilt als guter Indikator für die Tiefe eines Schockzustandes. WEIL (148) fand eine umgekehrte Relation zwischen der Höhe des Lactatspiegels im Blut und der Überlebenszeit von Ratten im hämorrhagischen Schock. Die hier mitgeteilten eigenen Beobachtungen zeigen ebenfalls eine Korrelation (Abb. 23) zwischen der Stärke der Acidose und der Überlebenszeit der Hundewelpen ($r = 0.68$, $p < 0.05$).
- Eine metabolische oder respiratorische Acidose führt über eine gesteigerte Katecholaminausschüttung zu einem gesteigerten Fettsäureumsatz und

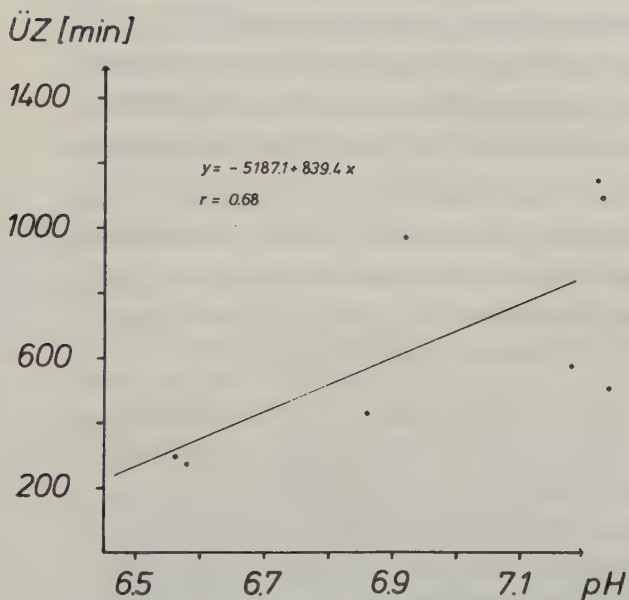


Abb. 23: Korrelation zwischen den venösen pH-Werten (4 Stunden nach Reinfusion) und den Überlebenszeiten bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

damit einer Freisetzung von Wasserstoffionen aus der Dissoziation von freien Fettsäuren (149 - 151). Die bei Hypoxie aus der gestörten oxydativen Fettsäureverbrennung anfallenden Ketonkörper verstärken die acidotische Stoffwechsellaage zusätzlich.

- Einen ähnlichen lipolytischen Effekt haben die im Streß vermehrt freigesetzten Glucocorticoide, die außerdem durch die Steigerung der Proteolyse und die damit verbundene Freisetzung von Aminosäuren zusätzliche Wasserstoffionen liefern (53).
- Hypoxie und Acidose bleiben nicht ohne Einfluß auf die Integrität der Zellmembranen. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen Zerstörung von Mitochondrienmembranen einerseits und Verminderung von energiereichen Phosphaten mit Anstieg von anorganischem Phosphat im Serum andererseits hergestellt werden (152, 153).
- Eine Kompensation der Acidose über die Niere und die Lunge ist durch die im Schock gestörte renale Ausscheidungsfunktion (z. B. 44) sowie durch die meist beobachtete respiratorische Insuffizienz (154) erheblich eingeschränkt. Wegen der häufig eintretenden Anurie fällt der renale Kompensationsmechanismus meist ganz aus.

Die in unseren Versuchen beobachtete vorübergehende Besserung der Acidose nach Reinfusion des extrakorporalen Blutes könnte auf der damit verbundenen Zuführung von zusätzlicher Pufferkapazität beruhen.

3.2 Elektrolyte

3.2.1 Kalium

Änderungen im Säure-Basen-Haushalt wirken sich stets auch auf die Verteilung der Elektrolyte zwischen intra- und extrazellulärem Raum aus.

- Wie auch die hier erhobenen Befunde zeigen, kommt es mit zunehmender Acidose zu einer deutlichen Erhöhung der Plasmakaliumkonzentrationen (Abb. 10) bei gleichzeitigem Abfall der intrazellulären Kaliumspiegel (Abb. 11). Dies ist in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren (155 - 157). HOLLMANN (4, 158) und PERTZBORN (29) sahen bei 2 - 3 Wochen alten Hundewelpen im hämorrhagischen Schock auch einen Anstieg der Plasmakaliumkonzentrationen. Die intraerythrozytären Kaliumspiegel dagegen stiegen in der frühen Phase der Oligämie zunächst an, um dann im weiteren Schockverlauf ebenfalls abzufallen. Dieser Befund wurde mit einer direkten Aldosteronwirkung

zur Aufrechterhaltung des intra-extrazellulären Kaliumquotienten erklärt. Dieser Aldostereffekt wurde von SENFT und Mitarbeitern (118) allerdings in vitro beschrieben. Im weiteren Schockverlauf soll diese Aldosteronwirkung durch die zunehmende Acidose beeinträchtigt werden. Dieser Mechanismus kann für die vorliegenden Ergebnisse selbst in der frühen Oligämiephase nicht bestätigt werden, obwohl der hier gefundene Aldosteronanstieg unmittelbar nach Blutentzug im Vergleich zu den Ergebnissen von HOLLMANN (4) im Mittel fast dreimal so stark ist.

Der Kaliumanstieg im Plasma kann jedoch nicht allein durch den Austritt von intrazellulären Ionen erklärt werden.

- Wie aus den eigenen Untersuchungen hervorgeht, erfolgt in der frühen Phase des hämorrhagischen Schocks ein starker Anstieg der Plasma-glucosekonzentration (Abb. 15), die auf die glykogenolytische Wirkung von Adrenalin und Glucocorticoiden zurückgeführt werden muß. Dabei werden 0.36 mval Kalium/g Glykogen freigesetzt (159).
- Weitere Kaliummengen stammen aus der ebenfalls glucocorticoidbedingten gesteigerten Proteolyse (53).

- Nicht zuletzt ist die Hyperkaliämie ähnlich wie die Acidose durch die gestörte renale Ausscheidungsfunktion bedingt, denn bei allen Formen akuter Niereninsuffizienz, die mit Oligurie oder Anurie einhergehen, findet man einen erheblichen Anstieg der Plasmakaliumkonzentrationen (44, 53).

3.2.2 Natrium

Über das Verhalten der Natriumionen im hämorrhagischen Schock liegen in den einzelnen Untersuchungen zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse vor. Während der oligämischen Phase des Schocks kommt es nach unseren Beobachtungen zu einem signifikanten Abfall der Plasmanatriumkonzentrationen (Abb. 8), die jedoch nach Reinfusion des entzogenen Blutes deutlich und zum Teil signifikant über das Ausgangsniveau hinaus ansteigen, was nicht allein durch die Substitution einer kleinen Dosis von physiologischer Natriumchloridlösung (im Mittel 2 mval Natrium/h, s. o.) erklärt werden kann. Die intraerythrozytären Natriumkonzentrationen bleiben während des gesamten Schockverlaufs einigermaßen konstant (Abb. 9).

Parallel zum Plasmanatrium verhält sich auch der Hämatokrit (Abb. 14, 24), was durch den hohen Korrelationskoeffizienten zwischen diesen beiden

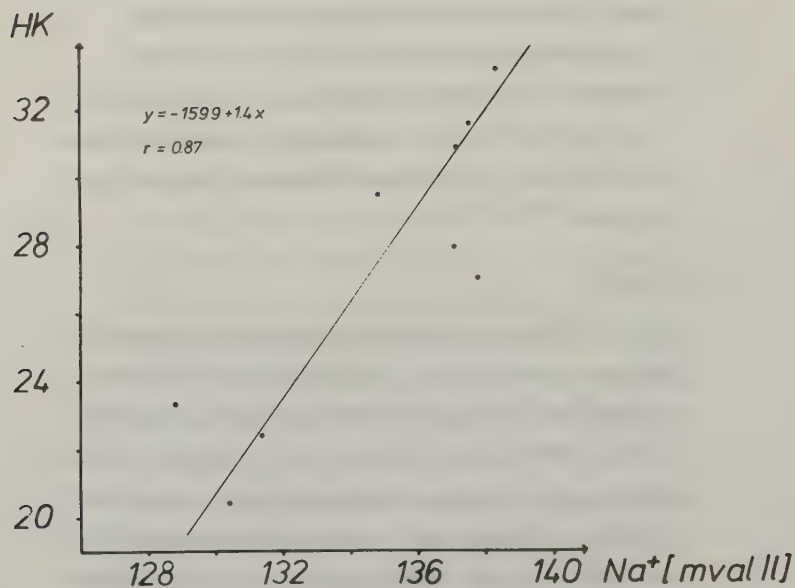


Abb. 24: Korrelation zwischen den mittleren Plasmanatriumkonzentrationen und den mittleren Hämatokritwerten im Verlaufe eines standardisierten hämorrhagischen Schocks bei Hundewelpen

Größen zum Ausdruck kommt ($r = 0.72$, $p = 0.01$). Der durch Blutentzug erzeugte akute Volumenmangel wird rasch durch den Einstrom intrazellulärer und interstitieller Flüssigkeit aufgefangen. Dafür sind vor allem die veränderten Druckverhältnisse in der terminalen Strombahn verantwortlich (4, 160 - 162). Außerdem kommt es mit dem Austritt von Kalium als osmotisch wirksamen Ionen gleichzeitig zu einem intrazellulären Wasserverlust (53). Aus solchen Flüssigkeitsverschiebungen resultieren der Abfall des Hämatokrits sowie des Plasmanatriums, zumal intrazellulär geringere Natriumkonzentrationen vorliegen als extrazellulär. Ursache der Hämokonzentration in der normovolämischen Schockphase könnten Flüssigkeitsverluste in den hämorrhagisch infarzierten Darm sein. Nach Untersuchungen von LILLEHEI (163) war im hämorrhagischen Schock bei Hunden die Mesenterialdurchblutung bis auf 10 % reduziert, was eine Nekrobiose der Darmschleimhaut zur Folge hatte. Neben wässrigen Durchfällen fanden wir auch regelmäßig einen ausgeprägten Aszites und Pleuraergüsse.

BROOKS (164) führte den Abfall des Plasmanatriums im hämorrhagischen Schock auf eine passive Verschiebung der Natriumionen vom extra- in das intrazelluläre Kompartiment zurück, während der Ka-

liumionenfluß in umgekehrter Richtung erfolgt. Er sah nach Reinfusion des entzogenen Blutes eine Normalisierung der Plasmanatriumspiegel. Über einen starken Abfall der Plasmanatriumkonzentrationen im hypovolämischen Schock berichteten auch MOORE (165) sowie BACALZO (166), der dafür den Zusammenbruch der energieabhängigen Natriumpumpe verantwortlich macht.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von WIGGERS (167) und HOLLMANN (4), die während des gesamten Schockverlaufs einen geringen Anstieg der Plasmanatriumkonzentrationen bei abfallenden Hämatokritwerten feststellten. Auch PLERTZ-BORN (29) beschrieb als Reaktion auf den akuten Blutentzug (10 min nach Null-Zeit) einen geringen Natriumabfall, dem sofort ein deutlicher Anstieg über den Ausgangswert folgte. Auf der anderen Seite fielen die intraerythrozytären Natriumspiegel während der gesamten Oligämie und Normovolämie signifikant ab. Dieses Verhalten wurde auf einen Austausch von Wasserstoffionen gegen Natriumionen zurückgeführt, wie auch von anderen Autoren (168, 169) beschrieben. Außerdem wurde der Anstieg der Plasmanatriumkonzentrationen bei gleichzeitigem intraerythrozytärem Abfall mit einer Wirkung der im Schock erhöhten Aldosteronspiegel erklärt.

Zu anderen Ergebnissen kamen WISSLE und LOSSL (170), die bei Menschen und Ratten eine Beschleunigung des Natriumeinstroms und eine Zunahme der intraerythrozytären Natriumgehalte unter Streßbedingungen beobachteten und diesen Effekt ebenfalls dem Aldosteron zuschrieben.

Insgesamt scheint also die Aldosteronwirkung auf die intra-extrazelluläre Elektrolytverteilung in den verschiedenen Zielorganen noch nicht restlos geklärt zu sein.

3.3 Plasma-Glucose

Ein Blutzuckeranstieg nach Hämorrhagie wurde schon 1877 von BERNARD (171) nachgewiesen und wird in zahlreichen anderen Arbeiten bestätigt (z. B. 4, 172 - 174). Ursächlich kommen dafür die im Schock vermehrt produzierten Insulinantagonisten Adrenalin, Glukagon, STH sowie die Glucocorticoide in Frage, die durch Mobilisation des Muskelglykogens den Blutzuckerspiegel erhöhen. Außerdem vermindern sie die Glucoseutilisation in der Peripherie, was durch die im Schock stark ausgeprägte metabolische Acidose noch begünstigt wird (53).

In fortgeschrittenen Schockstadien tritt durch die zunehmende Gewebshypoxie eine Störung des oxydativen Kohlenhydratabbaus auf. Die an seine Stelle tretende anaerobe Glykolyse liefert nur ca. 10 %

der unter aeroben Bedingungen bereitstellbaren Energie (175). Die Folge ist eine fortschreitende Erschöpfung der Glykogenreserven, die schließlich zu einem Abfall der Blutglucosespiegel führt. Auch in der vorliegenden Studie finden wir unmittelbar nach Blutentzug bis zum Maximum der Blutabgabe stark erhöhte Plasmaglukosekonzentrationen, die gegen Ende der oligämischen und im Laufe der normovolämischen Schockphase mehr oder weniger kontinuierlich zu Ausgangswerten und darunter abfallen.

4. Unterschiede zwischen länger und kürzer überlebenden Hundewelpen

Bei Anwendung eines irreversiblen Schockmodells, bei dem - wie in unserem Fall - alle Versuchstiere sterben, stellt die Überlebenszeit ein wichtiges übergeordnetes Kriterium dar zur Beurteilung der Widerstandsfähigkeit eines Organismus gegen ein derart tiefgreifendes Trauma. Von der Überlegung ausgehend, daß sich möglicherweise unterschiedliche Einzelreaktionen ablesen lassen zwischen den Tieren, die den Folgen des akuten Blutentzugs bald erliegen und denen, die die Hypovolämie länger überleben, wurden zwei Tiergruppen einander gegenübergestellt (sogenannte Langzeit- und Kurzzeitüberlebende).

- Die Stoffwechselentgleisung, hier gemessen an der Ausprägung der Hyperkaliämie und der Acidose, ist bei den Tieren, die kürzer überleben, innerhalb des Beobachtungszeitraumes wesentlich ausgeprägter als bei den Langzeitüberlebenden (Abb. 10, 12, 13, 23, 25; Tab. 9, 11, 12).
- Parallel dazu reagiert die Nebennierenrinde über ein sehr empfindliches Regulationssystem mit einer verschieden starken Ausschüttung von Steroidhormonen: Die Plasmahormonspiegel von Aldosteron, Cortisol und Corticosteron liegen bei den kürzer überlebenden Tieren in der normovolämischen Schockphase deutlich und zum Teil signifikant bis hochsignifikant über denen der länger überlebenden Hundewelpen (Abb. 7, 5, 6; Tab. 5, 3, 4). Vergleicht man in dieser Hinsicht die Corticosteroide untereinander, so wird deutlich, daß die Unterschiede zwischen der kürzer und länger überlebenden Tiergruppe im Falle des Aldosterons am ausgeprägtesten sind. Dies weist wiederum auf die große Bedeutung dieses hochwirksamen physiologischen Mineralocorticoids bei der Verteidigung der Homöostase im hämorrhagischen Schock hin. Die Stärke des Aldosteronanstiegs scheint zumindest anhand der vorliegenden Ergebnisse ein Indikator für das individuelle Ausmaß des Schocktraumas beim jeweiligen Tier zu sein: Die am kürzesten

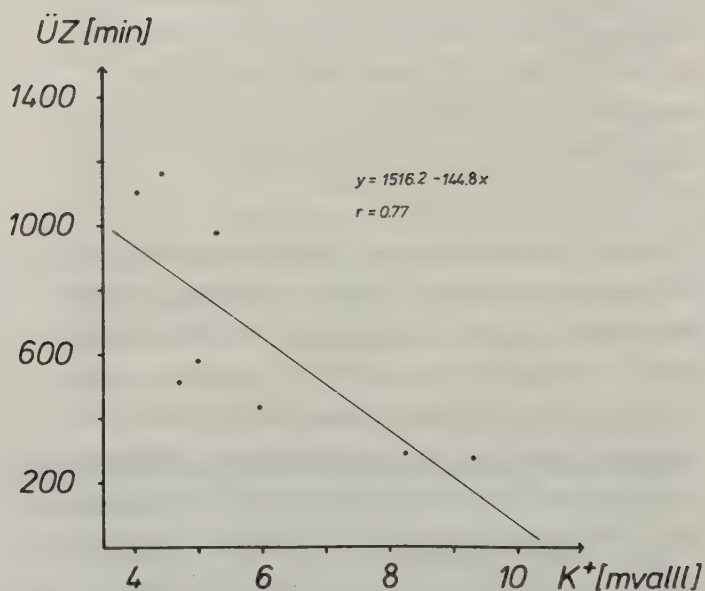


Abb. 25: Korrelation zwischen den Plasmakaliumkonzentrationen (4 Stunden nach Reinfusion) und den Überlebenszeiten bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

überlebenden Tiere schütten bei weitem die größten Aldosteronmengen aus (Abb. 7; Tab. 5).

- Auffallend ist weiterhin die enge negative Korrelation zwischen dem Alter der untersuchten Hundewelpen und ihrer tolerierten Oligämiezeit ($r = - 0.66$, $p < 0.05$) (Abb. 26). Auch zwischen der Überlebenszeit und dem Alter der Tiere besteht eine schwache negative Beziehung ($r = - 0.29$) (Abb. 27).

Dieser Befund zeigt eine überraschende Parallelität zu der schon lange gemachten Erfahrung von Pädiatern und Kinderchirurgen, daß nämlich Säuglinge um den 3. Monat post partum eine wesentlich geringere Belastbarkeit und Operationstoleranz zeigen als Neugeborene oder ganz junge Säuglinge.

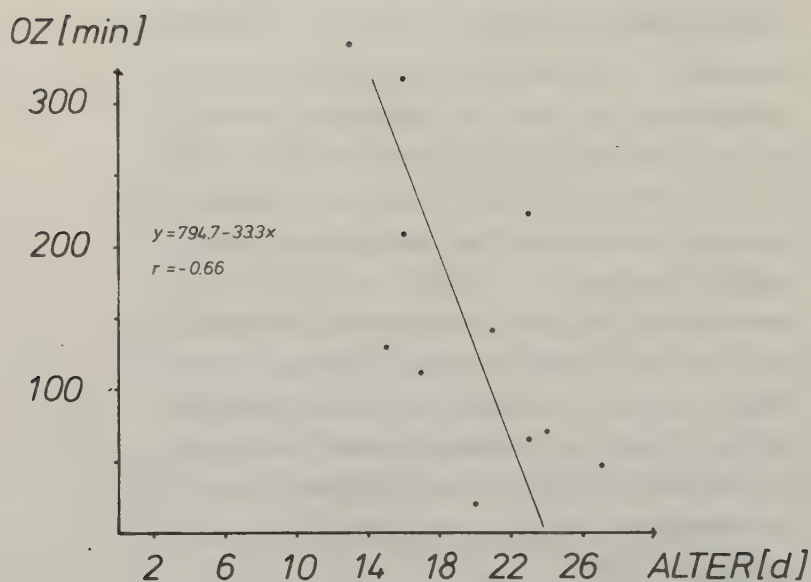


Abb. 26: Korrelation zwischen dem Alter und der Oligämiezeit bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

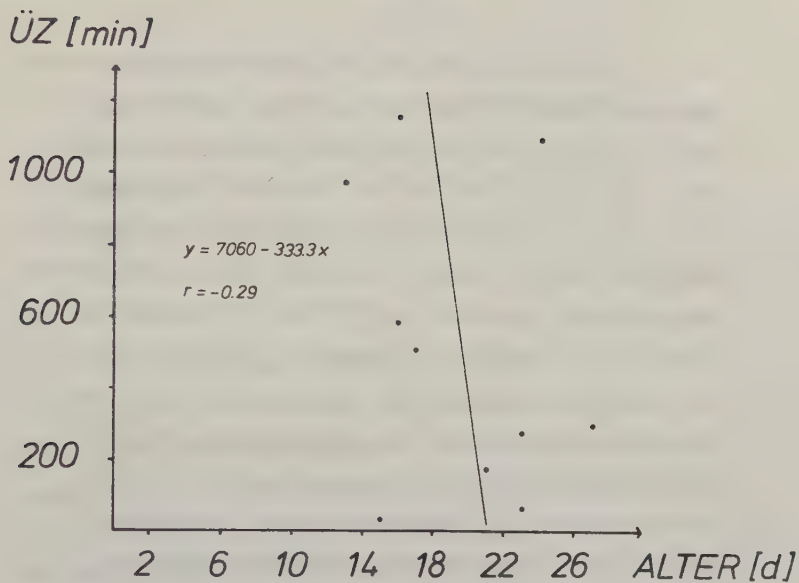


Abb. 27: Korrelation zwischen dem Alter und der Überlebenszeit bei Hundewelpen im standardisierten hämorrhagischen Schock

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte die Reaktion der Nebennierenrinde als Antwort auf einen akuten Blutverlust bei sehr jungen Individuen untersucht werden. Dabei wurde bei 11 Hundewelpen beiderlei Geschlechts im Alter von 2 - 3 Wochen ein standardisierter hämorrhagischer Schock erzeugt. In zentralvenös entnommenen Blutproben wurden zu definierten Zeitpunkten die Nebennierenrindensteroid Aldosteron, Cortisol und Corticosteron mit einer sehr empfindlichen radioimmunologischen Methode nach vorheriger flüssigkeitssäulenchromatographischer Auftrennung bestimmt. Gleichzeitig wurden die Plasmareninaktivität, die Elektrolyte Na^+ und K^+ , die Wasserstoffionenkonzentration, der Hämatokrit sowie die Plasmaglukose bestimmt und zur Beurteilung möglicher Steroidveränderungen herangezogen.

Um mögliche Unterschiede zwischen den Tieren, die den Schock besser oder schlechter tolerieren, zu erkennen, wurden entsprechend der Überlebenszeit zwei Hundegruppen gebildet: sogenannte Langzeitüberlebende und Kurzzeitüberlebende.

1. Im hämorrhagischen Schock steigen die Nebennierenrindensteroid Aldosteron, Cortisol und Corticosteron deutlich und zum Teil signifikant bis hochsig-

nifikant an.

Der im Vergleich zu Cortisol und Corticosteron besonders hervorstechende Anstieg des Mineralocorticoids Aldosteron in allen Phasen des Schocks deutet auf die besondere Stellung dieses Hormons im hämorrhagischen Schock hin. Dieser Anstieg ist gerade für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Elektrolyt-, Wasser- und Säurebasenhaushalts junger Organismen bedeutungsvoll.

2. In der hypovolämischen Schockphase kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmareninaktivitäten. Während der Normovolämie fallen die Werte langsam auf das Ausgangsniveau zurück, ohne es jedoch zu erreichen. Die Aldosteronkonzentrationen steigen in dieser Phase dagegen nochmals stark an.
3. Der rasche und starke Abfall der arteriellen und venösen pH-Werte als Folge der im wesentlichen metabolisch bedingten Acidose ist Ausdruck der Dekompensation des Säurebasenhaushalts.
4. Ähnlich schnell entgleist die Elektrolytbalance, wobei besonders der extreme Anstieg der Plasmakaliumkonzentrationen bei gleichzeitigem Abfall der intraerythrozytären Kaliumwerte auffällig ist. Die Plasmanatriumkonzentrationen fallen in der oligämischen Schockphase kontinuierlich und hochsig-

nifikant unter die Ausgangswerte, steigen nach Reinfusion des Blutes wieder an und liegen dann zum Teil über dem Ausgangsniveau.

Ganz ähnlich verhalten sich die Hämatokritwerte, die durch den Einstrom extravasaler Flüssigkeit zunächst abfallen, in der Normovolämie aber zu Ausgangswerten zurückkehren, wobei zeitweise sogar eine Hämokonzentration zu beobachten ist.

Die intraerythrozytären Natriumkonzentrationen verändern sich während der gesamten Beobachtungszeit nur unwesentlich.

5. Als Ausdruck starker sympathiko-adrenerger und hormonaler Aktivität steigen zu Beginn des Schocks die Plasmaglucosespiegel um mehr als das Doppelte an. Nach Erschöpfung der Glykogenvorräte sinken sie auf hypoglykämische Werte ab.
6. Beim Vergleich zwischen länger und kürzer überlebenden Hundewelpen fällt folgendes auf:
 - Die Entgleisung des Säurebasen- und Elektrolythaushalts erfolgt bei den Kurzzeitüberlebenden wesentlich rascher und ausgeprägter.
 - Parallel dazu reagiert die Nebennierenrinde mit unterschiedlich starker Steroidproduktion und -ausschüttung.

Die Plasmakonzentrationen der Mineralo- und Glucocorticoide liegen bei den kürzer überlebenden Tieren deutlich höher als bei den länger überlebenden.

Dieser Anstieg der Steroidhormone im hämorrhagischen Schock beweist gleichzeitig, daß auch bei jungen Individuen selbst unter extremster Belastung keinerlei Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten.

- Zwischen der Schocktoleranz der Hundewelpen einerseits - gemessen als Oligämiezeit, die die Tiere individuell bestimmen konnten, und Überlebenszeit - und dem Alter der Tiere andererseits besteht eine deutliche Abhängigkeit. Die jüngeren Tiere scheinen den Entblutungsschock wesentlich besser zu tolerieren als die älteren. Eine Geschlechtsabhängigkeit ist in bezug auf die Hormonproduktion und die Schocktoleranz nicht erkennbar.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 BROWN-SEQUARD: Experimental research on the physiology and pathology of the adrenal capsules.
C. v. soc. biol. 43, 422 (1856).
- 2 ADDISON, TH.: On the constitutional and local effects of the disease of the suprarenal capsules.
London med. Gaz. 43, 517 (1855).
- 3 SIMPSON, S.A., TAIT, J. F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., VON EUW, V.I. and REICHSTEIN, T.: Isolierung eines neuen kristallinisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.
Experientia 9, 33 (1953).
- 4 HOLLMANN, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks im frühen Lebensalter.
Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1971.
- 5 HOLLMANN, G., SOLC, I., SIPPELL, W., FISCHER, A., KÖRNER, J.: Die Reaktion der kindlichen Nebenniere im Streß.
In: Pädiatrische Intensivpflege, Hrsg. von BUTENANDT, I., MANTEL, K. und SCHÖBER, I.G.. Bücherei des Pädiaters, Heft 70, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1973.

- 6 HOLLMANN, G., FISCHER, A., KÖRNER, J.: Besonderheiten der Pathophysiologie des Operationstraumas im Kindesalter.
MMW 116, 1213 (1974).
- 7 HUIZENGA, K.A., BROFMAN, B.L. and WIGGERS, C.J.: Ineffectiveness of adrenal cortex extracts in standardized hemorrhagic shock.
J. Phar. Ther. 78, 139 (1943).
- 8 BRAASCH, W., SCHMIDT, H.D., SCHMIER, J. und SMITH, J.J.: Die Leberdurchblutung im hämorrhagischen Schock und ihre Beeinflussung durch eine isolierte Spendermilz.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 284, 240 (1965).
- 9 BERSON, S.A. and YALOW, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology.
American Elsevier Publishing Company Inc., New York 1973.
- 10 MURPHY, B.E.P.: 'Sephadex' column chromatography as an adjunct to competitive protein binding assays of steroids.
Nature New Biol., 232, 21 (1971).
- 11 SIPPELL, W.G., LEHMANN, P. and HOLLMANN, G.: Automation of multiple sephadex LH-20-column chromatography for the simultaneous separation of plasma corticosteroids.
J. Chromatography 108, 305 (1975).
- 12 SIPPELL, W.G., BECKER, H., BRÜNIG, T., GOLDER, W., HAHN, H., LEHMANN, P., BIDLINGMAIER, F. and HOLLMANN, G.: Parallel radioimmunoassay of aldosterone,

corticosterone, deoxycorticosterone,
progesterone, 17-hydroxyprogesterone,
cortisol and cortisone isolated from
the same small plasma sample.
In preparation.

- 13 KNORR, D.: Ultrareine Glasgeräte durch Ausheizen bei 500 °.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 9, 175 (1971).
- 14 WINTROBE, M.M.: Clinical hematology. 3. Aufl., Philadelphia p. 59 (1952).
- 15 MOLLISON, P., VEALL, L.N. and CUTBUSH, M.: Red cell and plasma volume in newborn infants.
Arch. Dis. Child. 25, 242 (1950).
- 16 CAMPBELL, T.J., FROHMAN, B. and REEVE, E.B.: A simple and accurate method of extracting T-1824 from plasma adapted to the routine measurement of blood volume.
J. Lab. clin. Med. 52, 768 (1958).
- 17 SISSON, T.R.C., LUND, C.J., WHALEN, L.E. and TELEK, A.: The blood volume of infants. I: The full-term infant in the first year of life.
J. Pediat. 55, 163 (1959).
- 18 BOUCHER, R., MENARD, J. and GENEST, J.: A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats.
Can. J. Physiol. Pharm. 45, 881 (1967).
- 19 SACHS, L.: Angewandte Statistik,
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New-York (1974).

- 20 GANONG, W.F.: In: Review of medical physiology.
Lange medical publications, Los Altos,
California (1969).
- 21 SOLC, J., KNORR, D.: Untersuchungen über die Tetra-
hydroaldosteron-Ausscheidung im Kindes-
alter durch Gaschromatographie mit Elek-
troneneinfangdetektor (ECD).
Acta Endocrinol. 70, 533 (1972).
- 22 NEW, M.I., MILLER, B. and PETERSON, R.E.: Aldosterone
excretion in normal children and in
children with adrenal hyperplasia.
J. clin. Invest. 45, 412 (1966).
- 23 BAYARD, F., ANCES, I.G., TAPPER, A.J., WELDON, V.V.,
KOWARSKI, A. and MIGEON, C.J.: Transplacental passage
and fetal secretion of aldosterone.
J. clin. Invest. 49, 1389 (1970).
- 24 BEITINS, I.Z., BAYARD, F., LEVITSKY, L., ANCES, I.C.,
KOWARSKI, A. and MIGEON, C.J.: Plasma aldosterone
concentration at delivery and during
the newborn period.
J. clin. Invest. 51, 386 (1972).
- 25 FISCHER, H.: Der Plasmaspiegel des Cortisols und Cor-
ticosterons im Streß.
Inaugural-Dissertation, München (1971).
- 26 KOWARSKI, A., DE LACERDA, L. and MIGEON, C.J.: Inte-
grated concentration of plasma aldoste-
rone in normal subjects: correlation
with cortisol.
J. clin. Endo. 40, 205 (1975).

- 27 KATZ, F.H., ROMPH, P. and SMITH, J.A.: Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man. *J. clin. Endocr. & Metab.* 40, 125 (1975).
- 28 MAROTTA, S.F., HILES, L.G., LANUZA, D.M. and BOONAYATHAP, U.: The relation of hepatic in vitro inactivation of corticosteroids to the circadian rhythm of plasma corticosterone. *Hormone and Metabolic Research* 7, 334 (1975).
- 29 PERTZBORN, U.: Elektrolytveränderungen im Blutplasma und in Erythrozyten im standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. Inaugural-Dissertation, München(1972).
- 30 JOHNSON, J.A., Davis, J.O., BROWN, P.R., BAUNBER, J.S., WAID, R.A.: Evidence for a monophasic response in aldosterone and cortisol secretion to hemorrhage. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137, 1121 (1971).
- 31 HUME, D.M. and NELSON, D.H.: Adrenal cortical function in surgical shock. *Surg. Forum* 5, 568 (1955).
- 32 FARREL, G.L., ROSNAGLE, R.S., RAUSCHKOLB, E.W.: Increased aldosterone secretion in response to blood loss. *Circ. Res.* 4, 606 (1956).
- 33 WALKER, W.F., ZILELI, M.S., REUTTER, F.W. SHOEMAKER, W.C., FRIEND, D., MOORE, F.D.: Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* 197, 773 (1959).

- 34 DAVIS, J.O., CARPENTER, C.C.J., AYERS, C.R., HOLMAN, J.E. and BAHN, R.C.: Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney.
J. clin. Invest. 40, 684 (1961).
- 35 MULROW, P.J., GANONG, W.F.: The effect of hemorrhage upon aldosterone secretion in normal and hypophysectomized dogs.
J. clin. Invest. 40, 579 (1961).
- 36 MULROW, P.J., GANONG, W.F.: Role of kidney and renin-angiotensin system in response of aldosterone secretion to hemorrhage.
Circ. 25, 213 (1962).
- 37 GANN, D.S., EGDahl, R.H.: Responses of adrenal corticosteroid secretion to hypotension and hypovolaemia.
J. clin. Invest. 44, 1 (1965).
- 38 MACK, E., Egdahl, R.H.: Cortisol secretion in hemorrhagic shock.
Surg. Forum 18, 48 (1967).
- 39 LOUHIMO, J.: Corticosteroids in hemorrhagic shock.
Ann. Chir. Gyn. Fenn. 60, 207 (1971).
- 40 MC. CAA, R.E., MC. CAA, C.S., COWLEY, A.W., OTT, C.E., GUYTON, A.C.: Stimulation of Aldosterone secretion by hemorrhage in dogs after nephrectomy and decapitation.
Circ. Res. 32, 356 (1973).
- 41 MELBY, J.C., SPINK, W.W.: Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients

with shock due to infection.

J. clin. Invest. 37, 1791 (1958).

- 42 CAMARGO, C.A., DOWDY, A.J., HANCOCK, E.W., LUETSCHER, J.A.: Decreased plasma clearance and hepatic extraction of aldosterone in Patients with heart failure.
J. clin. Invest. 44, 356 (1965).
- 43 DAVIS, J.O., OLIDNEY, M.J., BROWN, T.C. and BINNION, P.F.: Metabolism of aldosterone in several experimental situations with altered aldosterone excretion.
J. clin. Invest. 44, 1433 (1965).
- 44 BUCHBORN, E.: Circulatory shock and kidney function. Verl. Deutsch. Ges. Kreislaufforsch. 33, 47 (1967).
- 45 LORENZ, K.: Die acht Todsünden der zivilisierten Menschheit.
R. Piper & Co. Verlag, München (1973).
- 46 DE LACERDA, L., KOWARSKI, A., MIGEON, C.J.: Diurnal variation of the metabolic clearance rate of cortisol. Effect on measurement of cortisol production rate.
J. clin. Endocr. 36, 1042 (1973).
- 47 GANONG, W.F.: The central nervous system and the synthesis and release of ACTH.
In: Advances in neuroendocrinology
A. Nalbandov, Ed. University of Ill. Press, (1963).
- 48 GANONG, W.F., FORSHAM, P.H.: Adenohypophyse and adrenal cortex.
Ann. Rev. Physiol. 22, 579 (1960).

- 49 LONDON, J., JAMES, V.H., STOKER, D.J.: Plasmacortisol response to lysine-vasopressin. *Lancet* 2, 1156 (1965).
- 50 YATES, F.E.: Physiological control of adrenal cortical hormone secretion. In: *The adrenal cortex*, hrsg. von EISENSTEIN, A.B.. Little, Brown, Boston (1967).
- 51 KENDALL, J.W., ALLEN, C.: Studies on the glucocorticoid feedback control of ACTH secretion. *Endocrinology* 82, 397 (1968).
- 52 PORTER, J.C.: Site of corticotropin-releasing factor (CRF) releasing elements: Effect of lesions on ACTH release and adenohipophyseal blood flow. *Endocrinology* 84, 1398 (1969).
- 53 SIEGENTHALER, W. und WERNING, C.: In: *Klinische Pathophysiologie*. Hrsg. von SIEGENTHALER, W., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973).
- 54 PORTER, J.C. and KLAIBER, M.S.: Corticosterone secretion in rats as a function of ACTH input and adrenal blood flow. *Amer. J. Physiol.* 209, 811 (1965).
- 55 SATO, T., SATO, M., SHINSAKO, J., DAHLMANN, M.F.: Corticosterone-Induced changes in hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF). Content after stress. *Endocrinology* 97, 265 (1975).
- 56 VENNET, K.V., SCHNEEWIND, J.H.: The effect of steroids on mortality in experimental traumatic shock.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 674 (1962).

- 57 WEIL, M.H., WIGHAM, H.: Experimental observations on the effects of corticosteroid hormones for the treatment of 'irreversible' hemorrhagic shock.
Circ. 30, Sup. 3, 176 (1964).
- 58 WEIL, M.H., WIGHAM, H.: Corticosteroids for reversal of hemorrhagic shock in rats.
Amer. J. Physiol. 209, 815 (1965).
- 59 WEIL, M.H. et al.: Reversal of hemorrhagic shock with pharmacological doses of cortico-steroid. (Abstr.)
Clin. Res. 13, 233 (1965).
- 60 MEJIA, R.H. et al.: Influence of adrenal glands on the survival time of hypovolemic shock.
Acta Physiol. Lat. Amer. 18, 151 (1968).
- 61 LEFER, A.M., MARTIN, J.: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol. 216, 314 (1969).
- 62 SCHUMER, W. and NYHUS, L.M.: The role of corticoids in the manegement of shock.
Surg. Clin. N. Amer. 49, 147 (1969).
- 63 RUTENBERG, A.M., BELL, M.L., BUTCHER, R.W.: Adenosine 3', 5'-monophosphate levels in hemorrhagic shock.
Ann. Surg. 174, 461 (1971).

- 64 SCHUMER, W. and NYHUS, L.M.: Corticosteroid effect on biochemical parameters of human oligemic shock.
Arch. Surg. 100, 405 (1970).
- 65 RAPOPORT, S.M.: In: Medizinische Biochemie
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969.
- 66 ADDISON, T.: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.
London, Med. Gaz. 1, 517 (1859).
- 67 SAYERS, G. and SOLOMON, N.: Work performance of a rat heart-lung preparation: Standardization and influence of corticosteroids.
Endocrinology 66, 719 (1960).
- 68 TANZ, R.D.: Studies on the action of cortisone acetate on isolated cardiac tissue.
J. Pharm. Exp. Ther. 128, 168 (1960).
- 69 LEFER, A.M. and VERRIER, R.L.: Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states.
Clin. Pharm. Ther. 11, 630 (1970).
- 70 MILLS, J.N., THOMAS, S. and WILLIAMSON, K.S.: The effects of intravenous aldosterone and hydrocortisone on the urinary electrolytes of the recumbent human subjects.
J. Physiol. 156, 415 (1961).
- 71 COOKE, C.R. and STEENBURG, R.W.: Effects of aldosterone and cortisol on the renal concentrating mechanism.
J. Lab. Clin. Med. 82, 784 (1973).

- 72 LOEB, H.S., CRUZ, A., TENG, C.V. et al.: Haemodynamic studies in shock associated with infection.
Brit. Heart J. 29, 883 (1967).
- 73 SHOEMAKER, W.C., BROWN, R.S., MOHR, P.A. et al.: The cardiovascular system. In: SCHUMER, W.M. and NYHUS, L.M., eds.: Corticosteroids in the treatment of shock. Urbana, University of Illinois Press, 1960.
- 74 SPINK, W.W. and VICK, J.A.: Evaluation of plasma, metaraminol and hydrocortisone in experimental endotoxin shock.
Circ. Res. 9, 184 (1961).
- 75 CHOU, C.C., RUDKO, M. and HADDY, F.J.: Effects of hydrocortisone on forelimb resistance and responses to vasoactive agents in intact and adrenalectomized dogs. (Abstr.)
Clin. Res. 16, 433 (1968).
- 76 LILLEHEI, R.C. et al.: The modern treatment of shock based on physiologic principles.
Clin. Pharm. Ther. 5, 63 (1964).
- 77 NAGY, S., BARANKAY, T. and KORPACSY, G.: Effect of corticosteroid treatment on renal blood flow in hemorrhagic shock.
Europ. Surg. Res. 2, 333 (1970).
- 78 BELL, M.L., HERMAN, A.H., SMITH, E.E. et al.: Role of lysosomal instability in the development of refractory shock.
Surgery 70, 341 (1971).

- 79 COURTRICE, F.C., ADAMS, E.P., SHANNON, A.D. and BISHOP, D.M.: Acid hydrolases in the rabbit in haemorrhagic shock.
Quart. J. Exper. Phys. 59, 31 (1974).
- 80 RAMAZOTTO, L.J., CARLIN, R. and ENGSTROM, R.: Serum acid phosphatase activity during hemorrhagic shock.
Life Sciences 12, 563 (1973).
- 81 MELA, L., BACALZO, L.V., Jr., and MILLER, L.D.: Defective oxidative metabolism of rat liver mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 220, 571 (1971).
- 82 CHIEN, S., SINCLAIR, D.G., DELLENBACH, R.J. et al.: Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules.
Amer. J. Physiol. 207, 518 (1964).
- 83 MOTSAY, G.J., ALHO, A., JAEGER, T. et al.: Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results.
Fed. Proc. 29, 1861 (1970).
- 84 REINHOLD, R.B., FINE, J.: Quantitative measurement of circulating endotoxin in shock.
Surg. Forum 21, 1 (1970).
- 85 MILLS, L.C.: Corticosteroids in endotoxic shock.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 138, 507 (1971).
- 86 SCHUMER, W.: Evolution of the therapy of shock - Science vs. empiricism.

Surg. Clin. N. Amer. 51, 3 (1971).

- 87 GANONG, W.F., BIGLIERI, E.G. and MULROW, P.J.: Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids. Rec. Progr. Horm. Res. 22, 281 (1966).
- 88 KRÜCK, F.: Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik. In: BÜCHERL, E.S. et al.: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1968.
- 89 MÜLLER, J.: Regulation of aldosterone biosynthesis. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971.
- 90 AMES, R.P., BORKOWSKI, A.J., SICINSKI, A.M. and LARAGH, J.H.: Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites. J. clin. Invest. 44, 1171 (1965).
- 91 DAVIS, J.O., HIGGINS, J.T., Jr. , URQUHART, J.: Relation of renin and angiotensin II to aldosterone secretion and sodium excretion. In: Aldosterone, ed. by BAULIEU and ROBEL, P., p. 175, Oxford, Blackwell 1964.
- 92 FRASER, R., JAMES, V.H.T., BROWN, J.J., ISAAC, P., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Effect of angiotensin and of frusemide on plasma aldosterone, corticosterone, cortisol and renin in man. Lancet II, 989 (1965).

- 93 SKINNER, S.L., MC CUBBIN, J.W. and PAGE, J.H.: Renal baroreceptor control of renin secretion. Science 141, 814 (1963).
- 94 ROSEN, S.M., TRUNIGER, B., KRIEK, H.R., OKEN, D.E., MURRAY, J.E. and MERRIL, J.P.: Intrarenal distribution of blood flow in normal and autotransplanted dog kidneys. Effect of hemorrhagic hypotension and mannitol. J. clin. Invest. 44, 1092 (1965).
- 95 DAVIS, J.O., AYERS, C.R., CARPENTER, C.C.J.: Renal origin of an aldosterone stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and sodium depleted dogs. J. clin. Invest. 40, 1466 (1961).
- 96 WERNING, C., VETTER, W., SCHWEIKERT, H.U., WEIDMANN, P., STIEL, D., SIEGENTHALER, W.: Der Einfluß des neuen Diuretikums Mefrusid auf die Reninaktivität, die ⁵¹Cr-EDTA und ¹²⁵J-o-Jodhippursäureclearance und die Elektrolytausscheidung beim narkotisierten Hund. Ein Beitrag zur Reninregulation. Klin. Wschr. 48, 1047 (1970).
- 97 BUNAG, R.D., PAGE, J.H. and MC CUBBIN, J.W.: Neural stimulation of release of renin. Circ. Res. 19, 851 (1966).
- 98 HANGER-KLEVEENE, J.H., BROWN, H., FLEISCHER, N.: ACTH stimulation and glucocorticoid inhibition of renin release in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. 131, 539 (1969).
- 99 FRASER, R., BROWN, J.J., CHINN, R., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: The control of aldosterone secretion

and its relationship to the diagnosis
of hyperaldosteronism.

Scot. med. J. 14, 420 (1969).

- 100 NICHOLLS, M.G., ESPINER, E.A. and DONALD, R.A.: Plasma
aldosterone response to low dose ACTH
stimulation.
J. clin. Endocr. Met. 41, 186 (1975).
- 101 DLUHY, R.G., UNDERWOOD, R.H., WILLIAMS, G.H.: Influence
of dietary sodium on plasma renin acti-
vity in normal man.
J. appl. Physiol. 28, 299 (1970).
- 102 SEALEY, J.E. and LARAGH, J.H.: A proposed cybernetic
system for sodium and potassium homeo-
stasis: Coordination of aldosterone and
intrarenal physical factors.
Kidney International 6, 281 (1974).
- 103 DAVIS, W.W., BURWELL, L.R., KELLEY, G., CASPER, A.G.T.,
BARTTER, F.C.: Studies of the loci of stimulation of
aldosterone biosynthesis during sodium
depletion.
Biochem. biophys. Res. Commun. 22, 218
(1966).
- 104 BLAIR-WEST, J., WINTOUR, M., WRIGHT, R.D.: The controll
of aldosterone secretion.
Rec. Progr. Horm. Res. 19, 311 (1963).
- 105 MC CAA, R.E., OTT, C.E. and MC CAA, C.S.: Relation bet-
ween plasma potassium concentration and
aldosterone secretion in nephrectomized
dogs.
Circ. Res. 2, 1263 (1974).

- 106 DAVIS, W.W., URQUHART, J., HIGGINS, J.T., Jr.: The effects of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion.
J. clin. Invest. 42, 597 (1963).
- 107 FUNDER, J.W., BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A., SCOGGINS, B.A. and WRIGHT, R.D.: Effect of plasma (K^+) on the secretion of aldosterone.
Endocrinology 85, 381 (1969).
- 108 BOYD, J.F., PALMORE, W.P., MULROW, P.J.: Potassium as a mediator of the adrenal response to sodium depletion in rat (abstract).
J. clin. Invest. 49, 12a (1970).
- 109 KOCZOREK, K.R., v. BUBNOFF, M. und RIECKER, G.: Acidose und Aldosteron.
Klin. Wschr. 40, 113 (1962).
- 110 BLAIR-WEST, J., SCOGGINS, B.A., WINTOUR, E.M., WRIGHT, R.D.: The onset of effect of ACTH, angiotensin II and raised potassium on the adrenal cortex.
Steroids 15, 433 (1970).
- 111 LEE, T.C., WAL, B., van der, WIED, D. de: Influence of the anterior pituitary on the aldosterone secretory response to dietary sodium depletion in the rat.
J. Endocr. 42, 465 (1968).
- 112 WERNING, C., ZIEGLER, W.H., BAUMANN, K., ENDRES, P., GYSHING, E., WEIDMANN, P., SIEGENTHALER, W.: Die Plasma-Renin-Aktivität beim Phäochromozytom.
Dtsch. med. Wschr. 95, 117 (1970).

- 113 SIEGENTHALER, W., WERNING, C., WEIDMANN, P., STIEL, D.,
VETTER, W.: Aldosteron im Natriumhaushalt.
Med. Klin. 65, 1149 (1970).
- 114 CONN, J.W., KNOFF, R.F., NESBIT, R.M.: Clinical charac-
teristics of primary aldosteronism.
Amer. J. Surg. 107, 159 (1964).
- 115 BARGER, A.C., BERLIN, R.D. and TULENKO, J.F.: Infusion
of aldosterone, 9- α -fluorohydrocortisone
and antidiuretic hormone into the renal
artery of normal and adrenalectomized un-
anesthetized dogs: Effect on electrolyte
and water excretion.
Endocrinology 62, 804 (1958).
- 116 SIEGENTHALER, W., TRUNIGER, B., BÄCHTHOLD, H., RHOM-
BERG, F., SIEGENTHALER, G.: Experimentelle und klini-
sche Erfahrungen mit Aldosteronantagoni-
sten (Spirolactone).
Schweiz. med. Wschr. 91, 314 (1961).
- 117 HIERHOLZER, K., STOLTE, H.: The proximal and distal
tubular action of adrenal steroids on
Na-reabsorption.
Nephron 6, 188 (1969).
- 118 LOSERT, W., SENFT, C., SENFT, G.: Extrarenale Wirkun-
gen des Aldosterons und der Spirolactone.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u.
Pharm. 248, 450 (1964).
- 119 KLEIN, K. und HENK, W.: Klinisch-experimentelle Unter-
suchungen über den Einfluß von Aldoste-
ron auf Haemodynamik und Gerinnung.
Z. Kreisla. Forsch. 52, 40 (1963).

- 120 BALLARD, K., LEFER, A. and SAYERS, G.: Effect of aldosterone and of plasma extracts on rat heart-lung preparation.
Amer. J. Physiol. 199, 221 (1960).
- 121 TANZ, R.D.: Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated cardiac tissue preparations, including the effects of pH, ouabain and SC 8109.
J. Pharm. exp. Ther. 135, 71 (1962).
- 122 LEFER, A.M. and SAYERS, G.: Antagonism of inotropic action of ouabain by aldosterone.
Fed. Proc. 23, 122 (1964).
- 123 LICHTEN, R.R., SOLOMON, H., BERNSTEIN, L., FRIESINGER, G.C. and ROSS, R.S.: Inotropic effect of aldosterone on the myocardium of normal dogs.
Fed. Proc. 23, 358 (1964).
- 124 TAKACS, L. and GÖMÖRRI, P.: Effect of aldosterone on the redistribution of circulating blood in rat.
Orv. Hetil. 105, 737 (1964).
- 125 CONTE, M., D'ELIA, E., FERRARA, T. and FRANCO, F.: Aldosterone e shock traumatico.
Acta anaesth. 13, 153 (1962).
- 126 ROSS, E.J.: Functional relationship between adrenal medullary and cortical hormones in man.
Quart. J. Med. 30, 285 (1961).
- 127 KOCZOREK, KH.R. and AVENHAUS, H.: DER Einfluß von Aldosteron und seiner Antagonisten auf den Pressoreffekt von synthetischem Angiotensin II bei chronischer primärer Neben-

nierenrindeninsuffizienz (M. Addison).
Klin. Wschr. 44, 848 (1966).

- 127a BEIN, H.J.: Aldosteron und Änderung von Kreislaufreaktionen nach Endotoxinen. In: BOCK, K.D. (Hsgb.): Schock, Pathogenese und Therapie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
- 128 VAUGHN, D., KIRSCHBAUM, T.H., BERSENTES, T., ASSALLI, N.S.: Effects of corticosteroid hormones on regional circulation in endotoxin shock. Proc. Soc. exp. Biol. 124, 760 (1967).
- 129 ZAPATA-ORTIZ, V., CASTRO DE LA MATA, R.: The influence of aldosterone on hemorrhagic shock. Arzneimittelforschung 12, 953 (1962).
- 130 HOLLMANN, G., KOCZOREK, KH.R., SIPPELL, W.G., ANGER-POINTNER, Th., HAHN, H., LEHMANN, P., STÖCKEL, S., WAAG, K.L. and SCHADWINKEL, R.: A new approach to therapy during early life. Experimental studies.
Vortrag am 20. Internationalen Kongreß der Britisch Association of Paediatric Surgeons, London, 1973.
- 131 LILLEHEI, R.C., LONGERBEAM, J.K. and ROSENBERG, J.C.: The irreversible shock: its relations to intestinal lesions. In: BOCK, K.D. (Ed.): Schock, Pathogenese und Therapie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
- 132 MESSMER, F.: Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319, 890
(1967).

- 133 SELYE, H.: Hormones and resistance.
J. Pharm. Sci. 60, 1 (1971).
- 134 HALBERG, F., SPINK, W.W. and BITTNER, J.J.: Protection by d-aldosterone and 11,17 oxycorticoids against the effects of Brucella somatic antigen in adrenalectomized mice. Endocrinology 59, 380 (1956).
- 135 BONDOC, C.C., WOLFERTH, C.C., Jr., and BESKID, G.: Effects of aldosterone in therapy of endotoxin shock.
Surg. For. 12, 92 (1961).
- 136 BONDOC, C.C., BESKID, G., WOLFERTH, C.C., Jr., HOWARD, J.M., O'MALLEY, J.F.: Cardiovascular and antitoxic effects of aldosterone on cats in endotoxin shock.
Surg. Gyn. Obstet. 114, 43 (1962).
- 137 BEIN, H.J. and JAKUES, R.: The antitoxic effect of aldosterone.
Exper. 16, 24 (1964).
- 138 WHITE, F.N., GOLD, E.M., VAUGHN, D.L.: Renin-aldosterone system in endotoxin shock in the dog.
Amer. J. Physiol. 212, 1195 (1967).
- 139 BRUNS, D.L., CONNOLLY, J.E.: A comparative study of the effectiveness of adrenal cortical compounds in hemorrhagic shock.
Surg. For. 10, 382 (1960).

- 140 COWLEY, R.A., HAWTHORNE, L.H., WISWELL, J.J., ATTAR, S.: Hemorrhagic shock in dogs treated with d-aldosterone. A study of survival rate. Surg. For. 13, 22 (1962).
- 141 KIRCHHEIM, H. et al.: Acid-base changes in standardized hemorrhagic shock. Pflueger Arch. Ges. Physiol. 295, 293 (1967).
- 142 DRÜNER, H.U. und HOLLMANN, G.: Der Wasserstoffionen-haushalt im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen. In: Kreislauf und Stoffwechselprobleme bei Neugeborenen und Säuglingen. Ein Symposium. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1968.
- 143 HENDERSON, Y.: Acapnia and shock. VII. Failure of the circulation. Amer. J. Physiol. 27, 152 (1910).
- 144 CANNON, W.B.: Acidoses in cases of shock, hemorrhage and gas infection. J. A. M. A. 70, 531 (1918).
- 145 WESTERFIELD, W.W., WEISINGER, J.R., FERRIS, B.G., Jr., and HASTINGS, A.B.: The production of shock by callicrein. Amer. J. Physiol. 142, 512 (1944).
- 146 ROOT, W.S., ALLESON, J.B., COLE, W.H., HOLMES, J.H., WALCOTT, W.W. and GREGERSEN, M.J.: Disturbances in the chemistry and the acid-base of the blood of dogs in hemorrhagic and traumatic shock. Amer. J. Physiol. 149, 52 (1947).

- 147 WEIL, M.H. and AFIFI, A.A.: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circ. XLI, 989 (1970).
- 148 WEIL, M.H., SHUBIN, H.: Changes in venous capacitance during cardiogenic shock - a search for the third dimension.
Amer. J. Cardiol. 26, 613 (1970).
- 149 CARLSON, L.A., LILJEDDAHL, S.O., WIRSEN, C.: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilisation.
Act. med. Scand. 178, 81 (1965).
- 150 RUDMAN, D., SHANK, P.W.: Observation on the production of hydrogen ions during mobilisation of fatty acids from adipose tissue.
Endocrinology 79, 1100 (1966).
- 151 SOMMERKAMP, H.: Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts im Schock. In: ZIMMERMANN, W.E. und STAIB, I.: Schock, Stoffwechseleränderungen und Therapie.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1970.
- 152 BAUE, A., SAYEED, M.M.: Alterations in the functional capacity of mitochondria in hemorrhagic shock.
Surg. 68, 40 (1970).
- 153 MELA, L., BACALZO, L.V., WHITE IV, R.R., MILLER, L.D.: Shock induced alterations of mitochondrial energy - linked functions.
Surg. For. 21, 6 (1970).

- 154 BREDEBERG, C.E., JAMES, P.M., COLLINS, J., ANDERSON, R.W., MARTIN, A.M., HARDAWAY, R.M.: Respiratory failure in shock.
Ann. Surg. 169, 392 (1969).
- 155 ELKINTON, J.R., SINGER, R.B., BARKER, E.S., CLARK, J.K.: Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and acidosis on ionic transfers in the total body fluids.
J. clin. Invest. 34, 1671 (1955).
- 156 GIEBISCH, G., BERGER, L., PITTS, R.F.: The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.
J. clin. Invest. 34, 231 (1955).
- 157 TRUNIGER, B.: Beziehungen zwischen Säure-Basen-Gleichgewicht und Elektrolythaushalt im Schock. In: Zimmermann, W.E. und Staib, I. (Hrsg.): Schock, Stoffwechseleränderungen und Therapie.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1970.
- 158 HOLLMANN, G. und WAAG, K.L.: Die Serumelektrolyte Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Mg^{++} und das anorganische Phosphat im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen.
Z. Kinderchir. 6, 448 (1969).
- 159 HERMS, W.: Elektrolythaushalt. In: Grosse-Brockhoff: Pathologische Physiologie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969.
- 160 HOPKINSON, B.R., BORDER, J.R., HEYDEN, W.C., SCHENK, W.G., Jr.: Interstitial fluid pressure changes during

hemorrhage and blood replacement with
and without hypotension.
Surg. 64, 68 (1968).

- 161 GUYTON, A.C., COLEMAN, T.G.: Regulation of interstitial fluid volume and pressure.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 150, 537 (1968).
- 162 SKILLMANN, J.J., ELTRINGHAM, W.K., ZOLLINGER, R.M., Jr.,
LAUTER, D.P., MOORE, F.D.: Phenoxybenzamine-induced
vasodilatation: A stimulus to increased
plasma volume with reduced central ve-
nous pressure and aldosterone hypersecre-
tion in man.
Surg. 64, 368 (1968).
- 163 LILLEHEI, R.C., LONGERBEAM, J.K., BLOCK, J.H., MANAX,
W.G.: The modern treatment of shock based on physio-
logic principles.
Clin. Pharm. Ther. 5, 63 (1964).
- 164 BROOKS, D.K., WILLIAMS, W.G., MANLEY, R.W., WHITEMAN,
P.: Osmolar and electrolyte changes in hemorrhagic
shock.
Lancet 1, 521 (1963).
- 165 MOORE, F.D.: Common patterns of water and electrolyte
change in injury, surgery, and disease.
New Engl. J. Med. 258, 277, 325, 377,
427 (1958).
- 166 BACALZO, L.V., Jr., et al.: Effect of prolonged hypo-
volemia shock on jejunal fluid and sodium
transport.
Surg. Gyn. Obstet. 134, 399 (1972).

- 167 WIGGERS, C.J.: Physiology of shock.
New York 1950.
- 168 SCHWAB, M. und KÜHNS, K.: Die Störungen des Wasser-
und Elektrolytstoffwechsels.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 1959.
- 169 WEBER, H.: Elektrolytprobleme im Schock bei Neugebo-
renen und jungen Säuglingen. In: Kreis-
lauf und Stoffwechselprobleme bei Neu-
geborenen und Säuglingen. Ein Symposium.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien 1968.
- 170 WESSELS, F., IOSSE, H.: Untersuchungen des Natriums-
transportes und -gehaltes der Erythro-
zyten unter Streßeinwirkung.
Med. Welt 23, 1394 (1972).
- 171 BERNARD, C.: Lecons sur le diabète et la glucogenese
animale.
Ballière, p. 120, Paris 1877.
- 172 BROOKS, D.K.: Osmolar, electrolyte, and respiratory
changes in hemorrhagic shock.
Amer. Heart J. 68, 574 (1964).
- 173 MC CORMICK, J.R. et al.: Glucose and insulin metabo-
lism during shock in the dog.
Surg. For. 20, 12 (1969).
- 174 VIGAS, M. et al.: Glucosemetabolism in posthemorrhagic
shock in the dog.
J. Trauma 11, 615 (1971).

- 175 SCHÄFER, G.: Die Bedeutung der oxydativen Phosphorylierung für die aerobe Energiegewinnung im Herzmuskel. In: REINDELL, H., KEUL, J., DOLL, E., (Hrsg.): Herzinsuffizienz. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Hollmann vorzüglichen Dank für die Überlassung dieses interessanten Themas, das ich in seinem Labor in ausgezeichneter Arbeitsatmosphäre bearbeiten konnte. Besonderer Dank gilt ferner Herrn Dr. med. W. G. Sippell für seine Anleitung zum experimentell-hormonanalytischen Teil dieser Untersuchungen sowie für seine Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse.

Frau Renate Briegel danke ich für die wertvolle technische Assistenz.

Nicht zuletzt bin ich Herrn Prof. Dr. med. W. Hecker für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten, zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 27. Juni 1949 wurde ich, Helmut Hahn, als Sohn des Metzgermeisters Hans Hahn und seiner Ehefrau Erna, geb. Hupfau, in Selb (Bayern) geboren.

In Waldsassen besuchte ich die Volksschule, danach in Weiden das humanistische Augustinus-Gymnasium bis zum Abitur im Sommer 1969.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1969/70 an der Universität München, wo ich im April 1972 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1975 das medizinische Staatsexamen ablegte. Vom Herbst 1972 bis Winter 1974 führte ich an der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München die experimentellen Untersuchungen für diese Dissertationsarbeit durch.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dachau, zuvor war ich an der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing tätig.

